

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

1' **2025**
TOM/VOL. 12

Издаётся с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования

Original studies

Обзоры литературы

Literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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



Фото к материалу из рубрики
«Наше сообщество — деятельность РОДОГ»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

СИЛА И ТОЧНОСТЬ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



Рецевмо™: беспрецедентное преимущество в выживаемости без прогрессирования и частоте объективного ответа:

- при RET-позитивном раке щитовидной железы*
- при RET-позитивном немелкоклеточном раке легкого**

Ген RET (rearranged during transfection) локализуется на длинном плече 10-й хромосомы, является протоонкогеном, кодирует рецепторную тирозинкиназу RET.¹

*на основании результатов исследования LIBRETTO 531:¹

- МВБП не была достигнута в группе селперкатиниба и составила 16,8 месяца в контрольной группе (ОР 0,28 (95% ДИ 0,16-0,48; P <0,001))
- ЧОО для группы селперкатиниба 69,4% против 38,8% для контрольной группы

**на основании результатов исследования LIBRETTO 431:^{2,3}

- МВБП в группе селперкатиниба составила 24,8 месяца, в группе сравнения (ХТ±пембролизумаб) 11,2 месяца (ОР 0,48 (95% ДИ: 0,33-0,70; P <0,001))
- ЧОО для группы селперкатиниба 84% против 65% для группы сравнения (ХТ±пембролизумаб)

МВБП - медиана выживаемости без прогрессирования, ЧОО - частота объективного ответа.

1. Hadoux J, et al, N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861; 2. Zhou et al. LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1839-1850.; 3. Drilon A, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394.

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Рецевмо™ отсканируйте QR-код и перейдите по ссылке. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рецевмо™ ЛП-№(002482)-(ПГ-РУ) от 28.01.2025 г. Данный материал разработан компанией Swixx BioPharma. Компания Eli Lilly не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.





Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

1' 2025

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГО)

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, д.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, 2025
© ООО «Графика», 2025

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

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

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. Клюковкин
E-mail: vak@rodog.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
E-mail: tvk_rodog@mail.ru
Дизайн Я.В. Свирикина
Корректор В.Д. Морозова

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2025. Том 12. № 1. 1—92.

Отпечатано в типографии ООО «Графика».
Тираж 1000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «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 Теймурович, 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)

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

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

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

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент 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 «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

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

Литвинов Дмитрий Витальевич, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – 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, 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 по науке – 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, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (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 – филиала 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)

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

MedRoche

Единый информационный ресурс
о научных разработках в области онкологии
для реальной клинической практики



Чтобы узнать больше
отсканируйте QR-код
или перейдите по ссылке:
www.med.roche.ru



Научные
публикации



Диагностика



Клинические
исследования



Медицинские мероприятия
и международные конгрессы



Информация о препаратах
и инструкции по применению



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

1' 2025

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, 2025

© JSC "Graphica", 2025

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Manuscripts should be presented to:

5 Novoselsnaya St., Moscow, Russia, 127055

Tel.: +7 964-584-62-41

www.rodog.ru

E-mail: info@rodog.ru

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., *Dr. 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 Novoselsnaya 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@rodog.ru

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: tvk_rodog@mail.ru

Designer Ya.V. Sviryakina

Corrector V.D. Morozova

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

2025. Vol. 12. № 1. 1—92.

Printed in JSC "Graphica".

Circulation: 1,000 copies.

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University (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 Medical 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 Ludmila S., Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation 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, Associate 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)

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)

Kuliyova 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)

Kushlinskii 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., Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Medical Work – Chief 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, 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 for Science 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, Scientific 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 Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Rumyantsev Sergey A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch 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)

Nakagawa 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)

Хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина»

Критерии NIH 2014 по оценке хронической РТПХ^{1,2}



Оценка проводится по вовлечению и тяжести поражения
8 органов или участков



Оценка варьируется
от 0 (отсутствие поражения)
до 3 баллов (тяжелое поражение)

Клинические проявления хРТПХ³

Достаточно 1 симптома для диагноза



Необходим 1 симптом + подтверждение (гистология, МСКТ, биохимические маркеры)

Оценка степени тяжести хРТПХ¹

Легкая

- 1-2 органа (исключая легкие) с поражением в 1 балл

Умеренная

- ≥3 органов с поражением в 1 балл
- 1 орган с поражением в 2 балла
- Поражение легких - 1 балл (ОФВ1 60-79% или одышка при подъеме)

Тяжелая

- ≥1 орган с поражением в 3 балла
- Поражение легких ≥2 балла (ОФВ1 40-59% или одышка при ходьбе)

РТПХ — реакция «трансплантат-против-хозяина»; NIH (National Institutes of Health) — Национальные институты здравоохранения; х — хроническая; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; б/х — биохимический; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

1. Lee S, J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2017; 129(1): 30-37. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>.
2. Jagasia M, H., Greinix H, T., Arora M. et al. 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.
3. Скворцова Ю. В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23 (2): 158-166.

Материал разработан при поддержке компании Санофи.
Материал не заменяет консультации специалиста.
MAT-RU-2500006-v1.0-01/2025

Ранняя постановка диагноза и своевременное начало терапии играет решающую роль при первичном ГЛГ¹



МОЖЕТ ДЕБЮТИРОВАТЬ В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ

Первичный ГЛГ чаще всего дебютирует на первом году жизни, но также может развиваться у подростков и взрослых^{1,2}



IFN γ ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО ГЛГ

IFN γ – центральное звено цитокинового «шторма», при котором неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к гиперактивации моноцитов / макрофагов³



Первичный ГЛГ быстро прогрессирует и без лечения приводит к летальному исходу¹



ПЕРВИЧНЫЙ ГЛГ ТРЕБУЕТ НЕЗАМЕДЛИТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ

Без своевременного диагноза и терапии **медиана выживаемости** пациентов с первичным ГЛГ не превышает **2 месяцев¹**



МНОГООБРАЗИЕ СИМПТОМОВ ПЕРВИЧНОГО ГЛГ ЗАТРУДНЯЕТ ПОСТАНОВКУ ДИАГНОЗА^{1,4}

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА, HISTIOCYTE SOCIETY 2004

ВЫПОЛНЕНИЕ 5 ИЗ 8 КРИТЕРИЕВ ГЛГ НЕОБХОДИМО ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА^{5,6}

- ☒ Лихорадка $\geq 38,5^{\circ} > 7$ дней
- ☒ Спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги
- ☒ Цитопения с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения
 - гемоглобин < 90 г/л
 - тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л
 - нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л
- ☒ Гипертриглицеридемия (≥ 2 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия ($\leq 1,5$ г/л)
- ☒ Гемофагоцитоз (костный мозг, ликвор, лимфатические узлы)
- ☒ Активность NK-клеток снижена или не определяется
- ☒ Повышение уровня ферритина ≥ 500 мкг/л
- ☒ Повышение уровня sCD25 ≥ 2500 Ед/л (sCD25 = растворимая форма рецептора IL-2)

ГЛГ = гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

1. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011;118(15):4041-4052. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127. 2. Lehmsberg K, Nichols KE, Henter J-L, et al; Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica. 2015;100(8):997-1004. doi: 10.3324/haematol.2015.123562. 3. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2018;182(2):185-199. doi: 10.1111/bjh.15274. 4. Sepulveda F, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. Curr Opin Immunol. 2017;49:20-26. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.004. 5. Henter J-L, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):124-131. 6. Масчан М., Полтавец Н. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (2): 15-21.

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

Юридический адрес: 119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483
Тел. +7(495)785 37 79; Факс: +7(495)788 11 30. <https://sobi-russia.ru>

Номер материала: NP-39668

Дата подготовки: 25.02.2025

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ОТ РЕДАКЦИИ

12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние онкологической помощи в России: выживаемость детей (0–14 лет). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть II

В.М. Мерабишвили

14

Увеальная меланома у детей и подростков: особенности, клиническая картина и подходы к лечению по данным 30-летнего опыта

А.А. Яровой, А.С. Алексеев, Д.П. Володин, А.Д. Матяева, В.А. Яровая

20

Применение лучевой терапии на метастатические очаги у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в терапии первой линии

Т.В. Шаманская, Ю.М. Воеводина, А.Ю. Усычкина, Ю.Н. Ликарь, Ч. Кайлаш, М.М. Дунайкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк

27

Способ оценки эффекта противоопухолевого лечения по индексу лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных лимфомой Ходжкина

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Д.А. Джавадов, Ю.Ю. Козель, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк, Д.Ю. Юрченко, О.П. Поповян, А.В. Снежско, К.С. Асланян

39

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Первичные злокачественные опухоли легких у детей (обзор литературы)

Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев

48

Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы)

Е.А. Бровкина

55

Случай успешного применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с рефрактерной формой герминогенно-клеточной опухоли

К.А. Сергеенко, Е.Б. Мачнева, Т.З. Алиев, Н.А. Бурлака, О.А. Капкова, Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, А.П. Казанцев, А.С. Темный, Д.С. Смирнова, И.Ю. Трушкова, В.С. Ермакова, П.А. Керимов, М.Д. Малова, Н.Г. Степанян, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Г.М. Муфтахова, И.О. Костарева, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

62

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Злокачественная врожденная опухоль зачатка шишковидной железы.

Обзор литературы и клинический случай

Э.В. Кумирова, М.А. Колчева, А.Н. Кисляков, М.И. Лившиц, П.В. Лобанкин, А.С. Левашов, Г.В. Быкова, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина, Р.Х. Андерс, А.С. Кучерявая, Г.Е. Чмутин, С.Р. Варфоломеева, В.В. Горев

70

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета

Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Р.Х. Папян, М.В. Рубанская, С.А. Кулева, Н.В. Матинян, А.Г. Галанскова, Д.Д. Сидорова, Д.А. Терехина, Т.С. Бельшева, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

77

НАША ИСТОРИЯ

Легенда онкологии

89

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

VI Дурновские чтения «ГКО — до 18 и старше (дети и взрослые)»

90

IX Национальный научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

90

Второй Глобальный Онкотон (The Second Global OncoThon)

90

XXVI Конгресс педиатров России

90

I Международная школа «ТГСК у детей: солидная онкология. Особенности сбора ГСК, трансплантации и иной клеточной терапии»

91

Первая очная встреча БРИКС по детской онкологии и гематологии

91

VI Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина. Здоровый ребенок — миссия выполняема»

91

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

92

FROM EDITION

12

ORIGINAL STUDIES

**The state of oncology care in Russia: children's survival (0–14 years old).
Populated study at the federal district level. Part II**

V.M. Merabishvili

14

**Uveal melanoma in children and adolescents: clinical features and
treatment approaches according to 30-years' experience**

A.A. Yarovoy, A.S. Alekseev, D.P. Volodin, A.D. Matyaeva, V.A. Yarovaya

20

Radiation therapy to metastatic sites among patients with high-risk neuroblastoma in first-line therapy

*T.V. Shamanskaya, Yu.M. Voevodina, A.Yu. Usychkina, Yu.N. Likar, Ch. Kailash,
M.M. Dunaykin, D.Yu. Kachanov, A.V. Nechesnyuk*

27

**Method for assessing the effect of antitumor treatment using the leukocyte ratio index
in pubertal children with Hodgkin's lymphoma**

*E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, D.A. Dzhavadov, Yu.Yu. Kozel, V.V. Dmitrieva,
O.V. Kozzyuk, D.Yu. Yurchenko, O.P. Popovyan, A.V. Snezhko, K.S. Aslanyan*

39

LITERATURE REVIEWS

Primary malignant lung tumors in children (review of the literature)

N.G. Uskova, D.G. Akhaladze, N.S. Grachev

48

**Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children
with postoperative thrombocytosis (literature review)**

E.A. Brovkina

55

**A case of successful use of a tandem regimen of high-dose polychemotherapy followed by autologous
hematopoietic stem cell transplantation in a child with a refractory form of germ cell tumor**

*K.A. Sergeenko, E.B. Machneva, T.Z. Aliev, N.A. Burlaka, O.A. Kapkova, T.I. Potemkina,
K.V. Mitakov, A.P. Kazantsev, A.S. Temnyy, D.S. Smirnova, I.Yu. Trushkova, V.S. Ermakova,
P.A. Kerimov, M.D. Malova, N.G. Stepanyan, G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, G.M. Muftakhova,
I.O. Kostareva, M.V. Rubanskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*

62

CLINICAL CASES

Malignant congenital tumor of the pineal gland rudiment. Literature review and clinical case

70

E.V. Kumirova, M.A. Kolcheva, A.N. Kislyakov, M.I. Livshits, P.V. Lobankin, A.S. Levashov, G.A. Bykova, V.V. Semenova, T.V. Nasedkina, R.Kh. Anders, A.S. Kucheryavaya, G.E. Chmutin, S.R. Varfolomeeva, V.V. Gorev

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

Guidance for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy

77

G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, R.Kh. Papyan, M.V. Rubanskaya, S.A. Kulyova, N.V. Matinyan, A.G. Galanskova, D.D. Sidorova, D.A. Terekhina, T.S. Belysheva, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

OUR HISTORY

Oncology legend

89

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSDPOH

VI Durnov's Readings "Germ cell tumors (GCT) – up to 18 and older (children and adults)"

90

IX National Scientific and Educational Congress with International Participation "Oncological Problems from Menarche to Postmenopause"

90

The Second Global OncoThon

90

XXVI Congress of Pediatricians of Russia

90

I International School "HSCT in children: solid oncology. Features of HSC collection, transplantation and other cell therapy"

91

First Face-to-Face BRICS Meeting on Paediatric Oncology and Hematology

91

VI All-Russian Congress with International Participation "5P Children's Medicine. Healthy Child – Mission Possible"

91

INFORMATION FOR AUTHORS

92

Уважаемые коллеги!

Примите наши самые искренние поздравления с Международным женским днем 8 марта!

Ваш вклад в здравоохранение неоценим. Вы проявляете высочайший профессионализм, эмпатию и преданность делу, ежедневно обеспечивая качественную медицинскую помощь и спасая жизни. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, более 70 % врачей в стране составляют женщины, что подчеркивает вашу ключевую роль в системе здравоохранения.

Вы не только успешно справляетесь с профессиональными обязанностями, но и являетесь образцом мудрости, терпения и заботы, вдохновляя всех нас своим примером.

Позвольте выразить глубокую признательность за ваш самоотверженный труд и преданность профессии. Желаем вам крепкого здоровья, благополучия, профессиональных успехов и неиссякаемой энергии!

С наилучшими пожеланиями,
редакция РЖДГО



PROS

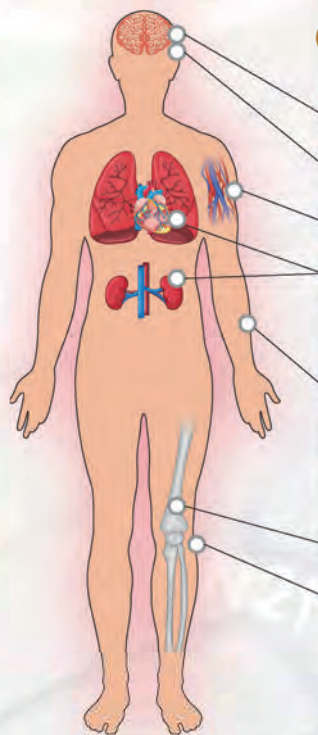
(PIK3CA related overgrowth spectrum)

Спектр синдромов избыточного разрастания тканей, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*

PROS включает сосудистые мальформации и другие многочисленные пороки развития, развивающиеся в результате мутации в гене *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* возникают на ранних стадиях эмбрионального развития и приводят к повышенной активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая стимулирует рост и деление клеток¹.

Симптомы PROS¹

- ▶ Макродактилия
- ▶ Гемигиперплазия
- ▶ Мышечная гемигипертрофия
- ▶ Инфильтрирующий липоматоз лица
- ▶ CLOVES
- ▶ Мегалэнцефалия
- ▶ Сосудистые мальформации
- ▶ Поражение кожи
 - ▶ Эпидермальный невус
 - ▶ Себорейный кератоз
 - ▶ Доброкачественный лихеноидный кератоз



Осложнения PROS²

- ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
- КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ЭМБОЛИЯ
- СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ
- НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
- ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ
- ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ
- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- СКЕЛЕТНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ПОВЕРХНОСТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Диагностика PROS

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по **e-mail: semenova@med-gen.ru** к врачу-генетику Семеновой Наталии Александровне.

Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан РФ бесплатны.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований по телефону **+7-812-439-95-28** или по почте: **mol.oncology@gmail.com** и назначить время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра.

Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории РФ.

1. Canaud G. et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 8;16(1):306. 2. Hughes et al., Curr Opin Pediatr. 2020;32(4):539-546.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70. Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru 11386254/ALP/All/03.25/1

Состояние онкологической помощи в России: выживаемость детей (0–14 лет). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть II

В.М. Мерабишвили

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

Контактные данные: Вахтанг Михайлович Мерабишвили MVM@niioncologii.ru

Актуальность. В 2021 г. в целом по России были учтены 2998 детей (0–14 лет) с диагнозом «злокачественное новообразование» (ЗНО), в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) – 290. Показатели заболеваемости детей в целом по стране и в СЗФО близки – соответственно 11,6 и 12,7 на 100 000, что позволяет нам наши расчеты выживаемости детей по базе данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) СЗФО распространить на всю Россию. СЗФО Российской Федерации (РФ) – единственный в стране, где создан ПРР, работающий по международным стандартам и исчисляющий показатели наблюдаемой и относительной выживаемости.

С 1994 г. мы получили возможность исчислять показатели выживаемости больных со ЗНО только по Санкт-Петербургу на основе БД созданного нами первого в России ПРР, работающего по международным стандартам.

К февралю 2019 г. была сформирована уже единая БД ПРР всех административных территорий СЗФО РФ, что позволило существенно расширить возможность изучения закономерностей распространенности и эффективности лечения больных со ЗНО (в том числе и по редким локализациям ЗНО), к которым относится и детское население (0–17 лет), особенно, когда мы пытаемся исследовать детальную локализационную и гистологическую структуру опухолей отдельно для детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет).

Цель исследования – изучить эффективность проводимых в стране противораковых мероприятий путем расчета объективных показателей по международным стандартам – одно- и 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), заболевших ЗНО, по всем видам новообразований и по отдельным локализациям опухолей.

Материалы и методы. Материалом исследования была созданная БД больных со ЗНО СЗФО РФ объемом более 1 млн 450 тыс. наблюдений, в том числе включая детский контингент – более 5000 историй болезни, собранных за период с 1995 по 2021 г. СЗФО РФ располагает численностью населения 13,9 млн человек, что больше, чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых. Численность детского населения составляет более 2,5 млн. Выживаемости подростков (15–17 лет) будет посвящена наша следующая статья. Использованы стандартные методы расчета показателей, рекомендованные Международной ассоциацией раковых регистров для эпидемиологических исследований (программа Eurocare).

Результаты. Проведенное исследование показало рост показателя однолетней выживаемости больных детей (0–14 лет) с 82,4 до 89,0 % с 2000 по 2021 г., или на 8,0 %, 5-летней – с 66,7 до 70,5 % с 2000 по 2017 г., или на 5,7 %, с более высоким уровнем для девочек. В национальных центрах результаты лечения детей, больных ЗНО, еще выше, однако нам важна доступность к современным методам лечения детей любой административной территории.

Выводы. Впервые в России показана эффективность проводимых противораковых мероприятий в организации онкологической помощи детям на уровне федерального округа более чем по 10 локализациям ЗНО за длительный период наблюдения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, дети (0–14 лет), выживаемость больных, стадия заболевания, локализация опухоли, база данных популяционного ракового регистра, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации

Для цитирования: Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: выживаемость детей (0–14 лет). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть II. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):14–9.

Информация об авторе

В.М. Мерабишвили: заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующий отделом онкологической статистики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, руководитель популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, e-mail: MVM@niioncologii.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN-код: 5705-6327

The state of oncology care in Russia: children's survival (0–14 years old). Populated study at the federal district level. Part II

V.M. Merabishvili

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

Relevance. In 2021, 2998 children (0–14 years old) with a diagnosis of malignant tumors were registered in Russia as a whole and 290 in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. The incidence rates of children in Russia and in the North-Western Federal District of Russia are close – 11.6 and 12.7 per 100 000, which allows to expand our calculations of child survival according to the database of the Population cancer registry (DB PCR) of the Northwestern Federal District. The Northwestern Federal District of the Russian Federation is the only federal district in Russia where a PCR has been created that works in accordance with international standards and calculates observed and relative survival rates.

Until now, since 1994, we have had the opportunity to calculate the survival rates of patients with malignant tumors only in St. Petersburg on the basis of the DB created by the first PCR in Russia, operating according to international standards.

In February 2019, a unified DB of the PCR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation was formed, which significantly expanded the possibility of studying the patterns of prevalence and effectiveness of treatment of patients with malignant tumors, including rare localization of malignant tumors, which include the child population (0–17 years old), especially when we are trying to investigate a detailed localization and histological structure of tumors separately for children (0–14 years) and adolescents (15–17 years).

The purpose of the study is to study the effectiveness of anti-cancer measures carried out in the country by calculating objective indicators according to international standards – the one- and 5-year survival rate of children (0–14 years old) with malignant tumors for all tumors and for individual localizations.

Materials and methods. The material of the study was a DB of patients with malignant tumors of the Northwestern Federal District of the Russian Federation with a volume of more than 1 million 450 thousand observations, including a children's contingent – more than 5,000 observations collected from 1995 to 2021. The Northwestern Federal District of the Russian Federation has a population of 13.9 million people, which is more than the population of Belarus, Latvia and Estonia combined. The number of children is more than 2.5 million. Survival rate of adolescents (15–17 years) our next article is dedicated to. Standard methods of calculating indicators recommended by the International Association of Cancer Registries for Epidemiological Studies (Eurocare program) were used.

Results. The study showed an increase in the one-year survival rate of sick children (0–14 years) from 82.4 to 89.0 % from 2000 to 2018, or by 8.0 %, 5-year from 66.7 to 70.5 % from 2000 to 2017, or by 5.7 %, with a higher level for girls. In national centers, the results of treatment of children with malignant tumors are even higher; however, accessibility to modern methods of treatment of children of all administrative territories is important to us.

Conclusions. For the first time in Russia, the effectiveness of anti-cancer measures in organizing oncological care for children at the federal district level has been demonstrated for more than 10 localizations of malignant tumors over a long observation period.

Key words: malignant tumors, children (0–14 years old), patient survival, disease stage, tumor localization, database of population cancer registry, Northwestern Federal District of the Russian Federation

For citation: Merabishvili V.M. The state of oncology care in Russia: children's survival (0–14 years old). Populated study at the federal district level. Part II. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):14–9.

Information about the author

V.M. Merabishvili: Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology Statistics N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, e-mail: MVM@niioncologii.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN-code: 5705-6327

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

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

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) среди детского населения (0–14 лет) встречаются крайне редко. На 100 000 детей соответствующего пола регистрируется 12,25 случая ЗНО среди мальчиков и 10,9 – среди девочек. В 2021 г. в Магаданской области, Чукотском и Ненецком автономных округах было зарегистрировано по 1 случаю ЗНО среди детей (0–14 лет), в Республике Алтай и Адыгее – по 2, в Еврейской автономной области – 4 [1]. На таких объектах невозможно осуществлять анализ распространенности, а тем более рассчитывать выживаемость заболевших. Получение надежных данных для анализа целесообразно осуществлять на уровне федеральных округов, распо-

лагающих уже сотнями случаев первично учтенных детей с диагнозом ЗНО. В 2017 г. нами совместно с д.м.н., профессором С.А. Кулевой была завершена работа, проведенная по заданию Минздрава России по теме «Разработка методологических основ создания детского популяционного ракового регистра на основе международных стандартов». Были созданы программные продукты, куда включены все классификаторы для регистрации детей с онкологическими заболеваниями и расчета показателей выживаемости [2]. Представленный отчет был принят министерством, но дальнейшее внедрение разработанной системы в промышленную эксплуатацию не осуществлено.

В феврале 2019 г. мы, курируя онкологическую службу Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ), сформировали базу данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) с блоком детского регистра [3]. Это позволило нам расширить работы по анализу деятельности онкологической службы, включая редко встречающиеся ЗНО, такие как рак сердца, тимуса, тонкой кишки и др., с учетом детей и подросткового контингента [4, 5].

Цель нашего исследования — изучить эффективность проводимых в стране противораковых мероприятий путем расчета объективных показателей по международным стандартам — одно- и 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), заболевших ЗНО, по всем видам новообразований и по отдельным локализациям опухолей.

Материалы и методы

Выживаемость

Мы впервые в России представляем данные о выживаемости детей (0–14 лет) со ЗНО на уровне федерального округа.

В табл. 1 показана динамика показателей выживаемости детей СЗФО РФ с 2000 по 2021 г. Общее число наблюдений составило 5501, в том числе 2979 мальчиков и 2522 девочки. В целом (на оба пола)

показатель однолетней выживаемости возрос с 82,3 до 89,0 %, или на 8,1 %, у мальчиков — с 79,9 до 87,0 %, или на 8,9 %, у девочек с более высоким изначальным уровнем (85,9 %) этот показатель достиг величины 91,3 % — рост на 6,3 %. Пятилетняя выживаемость на оба пола достигла к 2017 г. 70,5 %, у мальчиков — 68,2 %, у девочек — 73,0 %. Для всех лет наблюдения, представленных в табл. 1, мы исчислили величину стандартной средней ошибки, которая находилась для однолетней выживаемости в пределах $\pm 1,4$ – $1,6$ %, для 5-летней — $\pm 2,9$ – $3,1$ %. Для мальчиков величина средней ошибки составляла $\pm 1,9$ – $2,3$ % для однолетней выживаемости и $\pm 3,7$ – $3,9$ % для 5-летней. Для девочек эта ошибка была в пределах $\pm 1,9$ – $2,1$ % и $\pm 4,7$ – $4,9$ % соответственно.

Важно обратить внимание на 3 последних года (2019–2021). К 2019 г. показатель однолетней выживаемости на оба пола достиг величины 92,9 % затем в 2020 г. в связи с пандемией коронавируса SARS-CoV-2-бетакоронавирус резко снизилась выявляемость больных — с 346 первичных случаев до 239 (–53 случая, или –15,4 %), снижение показателя однолетней выживаемости за год на 6,6 % можно объяснить только уменьшением доли лиц, учтенных с локализационным процессом ЗНО. Этот же процесс мы наблюдали, по данным регистра СЗФО РФ, и для взрослого населения.

Таблица 1. Кумулятивная наблюдаемая выживаемость детей (0–14 лет) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

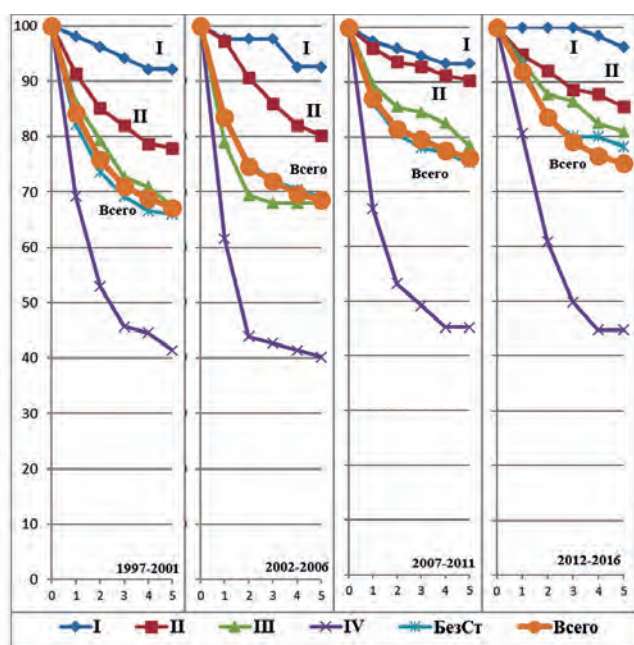
Table 1. Cumulative survival of children (0–14 years old) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Год установ- ления диагноза Year of diagnosis	Оба пола Both genders						Мальчики Boys						Девочки Girls					
	абс. число заболевших abs. number of cases	период наб.модения observation period					абс. число заболевших abs. number of cases	период наб.модения observation period					абс. число заболевших abs. number of cases	период наб.модения observation period				
		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
2000	190	82,4	74,7	71,3	67,9	66,7	110	79,9	71,6	65,9	62,1	60,2	80	85,9	79,1	79,1	76,3	76,3
2001	201	82,9	72,0	68,1	65,2	61,8	110	86,7	74,7	71,6	68,6	62,3	91	78,3	68,7	63,7	61,2	61,2
2002	193	78,4	70,8	68,0	65,8	64,7	109	77,7	70,0	68,1	67,1	65,1	84	79,3	71,7	67,9	64,1	64,1
2003	167	76,8	68,5	66,6	64,6	63,9	92	78,8	67,0	65,8	63,4	63,4	75	74,3	70,2	67,4	66,0	64,5
2004	178	77,7	70,1	68,3	67,1	65,8	99	79,4	70,9	68,7	67,6	65,4	79	75,6	69,1	67,7	66,4	66,4
2005	196	80,5	73,2	70,4	70,4	68,6	101	77,7	67,2	66,1	66,1	65,0	95	83,5	79,9	75,0	75,0	72,6
2006	220	85,7	79,6	74,0	70,4	69,3	114	85,4	80,6	75,7	70,8	70,8	106	86,1	78,6	72,1	69,9	67,7
2007	219	89,3	83,9	79,5	78,9	74,9	114	90,5	82,0	78,7	78,7	75,4	105	87,9	85,8	80,2	79,0	74,4
2008	218	84,8	79,8	79,3	76,6	75,5	112	83,3	79,4	79,4	77,3	75,2	106	86,3	80,2	79,2	75,9	75,9
2009	233	80,1	73,5	69,6	66,7	65,7	124	81,9	73,3	69,7	66,1	64,3	109	78,0	73,9	69,6	67,5	67,5
2010	209	87,9	81,9	79,7	78,0	76,3	116	91,9	82,3	80,3	79,3	77,2	93	82,8	81,5	79,0	76,4	75,1
2011	257	86,2	80,4	77,7	75,4	74,9	134	84,6	77,2	74,6	72,0	71,2	123	87,9	84,1	81,2	79,2	79,2
2012	231	87,8	82,0	79,1	77,6	75,0	136	83,3	76,1	72,8	71,2	69,4	95	94,4	90,8	88,4	87,2	83,3
2013	255	87,5	80,8	76,9	75,9	75,9	138	86,6	81,9	77,1	76,2	76,2	117	88,6	79,5	76,6	75,6	75,6
2014	294	91,2	82,7	79,9	78,3	77,0	153	91,9	82,1	79,0	78,1	76,9	141	90,4	83,4	80,8	78,6	77,2
2015	273	92,9	87,8	82,2	78,6	77,0	161	91,1	86,1	80,5	78,1	76,9	112	95,4	90,3	84,7	79,0	76,9
2016	338	93,3	85,8	80,8	75,4	70,8	189	92,6	85,6	80,1	76,1	69,7	149	94,2	86,1	81,6	74,7	72,5
2017	331	89,8	80,5	77,0	72,9	70,5	166	89,4	77,8	74,2	68,2	68,2	165	90,1	83,2	79,8	77,2	73,0
2018	342	90,8	86,1	82,0	76,5		188	91,0	89,0	87,8	80,2		154	90,7	82,7	74,9	72,3	
2019	346	92,9	86,8	77,6			192	93,1	86,5	75,6			154	92,6	87,2	80,4		
2020	293	86,8	81,4				149	86,1	80,1				144	87,6	82,8			
2021	317	89,0					172	87,0					145	91,3				

Расчетам выживаемости больных ЗНО на популяционном и госпитальном уровне посвящено большое число исследований [6–8], детально методология расчета выживаемости больных со ЗНО представлена в отечественных и зарубежных публикациях [7–24].

Известно, что в специализированных столичных клиниках достигнуты более впечатляющие итоги излечения детского контингента со ЗНО. Но нам хотелось бы, чтобы лучшие лечебные схемы и передовой опыт коллег был доступен всем онкологам, хотя бы в пределах федерального округа [23, 24].

На рисунке и в табл. 2 представлено распределение показателей выживаемости детей, больных ЗНО, по четырем 5-летним когортам с учетом стадии заболевания за период с 2000 по 2014 г. Отобраны только стадируемые случаи заболеваний – 2446 наблюдений.



Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости детей в СЗФО РФ, больных ЗНО (0–14 лет, оба пола), с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ (стадируемые заболевания)

Dynamic of 5-year observed survival of children in the Northwestern Federal District of the Russian Federation with malignant neoplasms (0–14 years old, both genders), taking into account the stages of diseases. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Важно обратить внимание на уровни выживаемости больных детей по стадиям ЗНО, которые определяются после обследования. Мы видим, что в первой когорте (данные за 1997–2001 гг.) удельный вес II и III стадий после расчетов показателей выживаемости был завышен, но к периоду 2012–2016 гг. выявлено заметное улучшение. В целом отмечен положительный сдвиг и в 5-летней выживаемости детей за весь период наблюдения – с 67,1 до 75,1 %, или на 11,9 %.

По всем стадиям опухолевого процесса установлена положительная динамика показателя выживаемости.

Таблица 2. 1997–2016 гг. БД ПРР СЗФО

Table 2. 1997–2016 Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Период Period		Стадии Stages					Всего Total
		I	II	III	IV	без стадии without stage	
1997–2001	Количество Quantity	53	130	123	102	191	599
	%	8,8	21,7	20,5	17,0	32,0	100
	1	98,1	91,4	86,1	69,2	82,2	84,2
	2	96,2	85,1	79,4	52,9	73,6	75,8
	3	94,2	82,0	72,7	45,7	69,2	71,0
	4	92,2	78,7	71,0	44,6	66,6	68,8
	5	92,2	77,9	67,5	41,4	66,0	67,1
2002–2006	Количество Quantity	42	113	78	81	212	526
	%	8,0	21,5	14,8	15,4	40,3	100
	1	97,6	97,3	78,9	61,5	83,5	83,5
	2	97,6	90,7	69,4	43,9	75,3	74,6
	3	97,6	86,0	68,0	42,7	72,2	71,9
	4	92,6	82,1	68,0	41,4	70,4	69,7
	5	92,6	80,2	68,0	40,2	69,1	68,6
2007–2011	Количество Quantity	83	135	108	112	174	612
	%	13,6	22,1	17,6	18,3	28,4	100
	1	97,5	96,2	89,5	66,8	86,3	87,0
	2	96,1	93,7	85,5	53,2	80,6	81,5
	3	94,8	92,9	84,5	49,2	78,0	79,5
	4	93,4	91,2	82,5	45,2	77,1	77,5
	5	93,4	90,3	78,4	45,2	75,3	76,1
2012–2016	Количество Quantity	117	170	116	158	148	709
	%	16,5	23,9	16,4	22,3	20,9	100
	1	100,0	95,0	93,7	80,6	93,1	91,9
	2	100,0	92,1	87,7	60,9	83,4	83,6
	3	100,0	88,7	86,5	49,9	80,0	79,1
	4	98,4	87,8	82,5	44,8	80,0	76,5
	5	96,4	85,5	80,9	44,8	78,2	75,1

В табл. 3 представлена динамика структуры заболеваемости детей (0–14 лет) ЗНО и однолетняя наблюдаемая выживаемость. Всего отобраны 6452 больных, сгруппированных по 3 временным когортам.

Первое место весь период наблюдения занимали лейкозы (30,7–32,3 %), 2-е – ЗНО головного мозга (15,7–17,4 %), 3-е – злокачественные лимфомы (10–14 %), 4-е – мягкие ткани (7–10 %), последующие места распределились между ЗНО почки (С64), глаза (С69), щитовидной железы (С73), печени (С22), сердца (С38), яичника (С56) и яичка (С62).

Впервые в России появилась возможность оценить эффективность проводимых противораковых мероприятий в организации онкологической помощи детям (0–14 лет) на уровне федерального округа более чем по 10 основным локализациям опухолей в периоды с 1995–2004 гг. до 2015–2019 гг. Однолетняя наблюдаемая выживаемость детей (0–14 лет) к 2015–2019 г. достигла для пациентов с болезнью Ходжкина (С81)

Таблица 3. Структура и однолетняя выживаемость детей (0–14 лет, оба пола) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Table 3. Structure and one-year survival rate of children (0–14 years old, both genders) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Код по МКБ-10 ICD-10 code	1995–2004			2005–2014			2015–2019		
	абс. число abs. number	%	однолетняя выживаемость one-year survival rate	абс. число abs. number	%	однолетняя выживаемость one-year survival rate	абс. число abs. number	%	однолетняя выживаемость one-year survival rate
C91–95. Лейкозы <i>Leukemias</i>	700	31,7	85,6	790	30,7	88,2	539	32,3	93,9
C71. ЗНО головного мозга <i>Malignant tumors of the brain</i>	378	17,1	78,8	448	17,4	78,6	263	15,7	83,1
C81–85. Лимфомы, в том числе: <i>Lymphomas, including:</i>	310	14,0	86,2	240	9,3	91,7	168	10,0	94,7
C81. Болезнь Ходжкина <i>Hodgkin's disease</i>	164	7,4	98,1	109	4,2	98,0	76	4,5	100,0
C82–85. Неходжинские лимфомы <i>Non-Hodgkin's lymphomas</i>	146	6,6	72,7	131	5,1	86,6	92	5,5	90,5
C40, 41. ЗНО костей <i>Malignant tumors of the bones</i>	139	6,3	81,0	119	4,6	93,1	75	4,5	92,2
C45–49. ЗНО мягких тканей <i>Malignant tumors of the soft tissues</i>	154	7,0	82,3	213	8,3	87,1	170	10,2	90,0
C64. ЗНО почки, кроме почечной лоханки <i>Malignant tumors of the kidney other than the renal pelvis</i>	122	5,6	90,0	200	7,8	93,8	113	6,8	93,4
C69. ЗНО глаза и его придаточного аппарата <i>Malignant tumors of the eye and its appendage</i>	80	3,6	93,7	97	3,8	93,5	53	3,2	97,3
C73. ЗНО щитовидной железы <i>Malignant tumors of the thyroid gland</i>	34	1,5	100,0	49	1,9	100,0	44	2,6	100,0
C22. ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков <i>Malignant tumors of the liver and intrahepatic bile ducts</i>	25	1,1	75,5	38	1,5	82,9	32	1,9	96,0
C38. ЗНО сердца, средостения и плевры <i>Malignant tumors of the heart, mediastinum and pleura</i>	14	0,6	92,3	57	2,2	87,2	24	1,4	94,9
C56. ЗНО яичника <i>Malignant tumors of the ovary</i>	39	1,8	97,4	34	1,3	97,0	23	1,4	94,3
C62. ЗНО яичка <i>Malignant tumors of the testicles</i>	12	0,5	100,0	8	0,3	100,0	21	1,3	94,3
Прочие <i>Others</i>	201	9,1		280	10,9		146	8,7	
Всего <i>Total</i>	2208			2573			1671		

100 %, ЗНО щитовидной железы (C73) – 100 % и ЗНО глаза (C69) – 97,3 %.

По всем остальным локализациям ЗНО однолетняя выживаемость превышала 90 % (от 93,4 % для ЗНО почки до 96,0 % для ЗНО печени). По ЗНО яичника и яичка не выявлено улучшения однолетней выживаемости, хотя сам показатель превышает 94 %, что можно связать с крайне малым числом ежегодно возникающих случаев заболевания (5–6 случаев в течение года на территории СЗФО РФ, насчитывающего более 13,9 млн жителей, в том числе детей более 2,5 млн человек).

Выводы

Таким образом, проведенное на популяционном уровне исследование выявило положительную динамику показателей одно- и 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), больных ЗНО, в СЗФО РФ, имею-

щих близкие к средним по России уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения.

Впервые в России показана эффективность проводимых противораковых мероприятий в организации онкологической помощи детям на уровне федерального округа более чем по 10 локализациям ЗНО за длительный период наблюдения.

Подтверждена необходимость создания детских ПРР на уровне федеральных округов, в первую очередь готовых к этому методически и технически для охвата всех лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих лечение детей, больных ЗНО. Создание первого такого детского ракового регистра на уровне федерального округа могло быть положено в основу для проведения фундаментальных исследований риска возникновения ЗНО во 2-м и 3-м поколениях заболевших.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “SMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.).]
2. Мерабишвили В.М., Кулева С.А., Цветкова Т.Л., Демин Е.В., Богданова Е.А., Лашин В.О., Зеленина А.С., Гуркало В.К. Методологические основы формирования детского регистра федерального округа. В кн.: Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных): экспресс-информация: пособие для врачей: монография. Выпуск пятый. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Шчербакова. СПб.: «Издательские технологии», 2020. С. 117–123. [Merabishvili V.M., Kuleva S.A., Svetkova T.L., Demin E.V., Bogdanova E.A., Lashin V.O., Zelenina A.S., Gurkalo V.K. Methodological foundations of the formation children's register of the federal district. In: Malignant tumors in the Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of registration, survival of patients): express information: a manual for doctors: a monograph. Issue five. Ed. by A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. St. Petersburg: “Publishing technologies”, 2020. Pp. 117–123. (In Russ.).]
3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных): экспресс-информация: пособие для врачей: монография. Выпуск пятый. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Шчербакова. СПб.: «Издательские технологии», 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of registration, survival of patients): express information: a manual for doctors: a monograph. Issue five. Ed. by A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. St. Petersburg: “Publishing technologies”, 2020. 236 p. (In Russ.).]
4. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России). Формулы фармации. 2020;2(3):30–9. [Merabishvili V.M. Malignant tumors of the heart – a rare but dangerous tumor (based on the materials of the Northwestern Federal District of Russia). Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas. 2020;2(3):30–9. (In Russ.).]
5. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (C69). Офтальмология. 2020;3:495–501. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Prevalence of malignant tumors of the eye and its accessory apparatus (C69). Oftal'mologiya = Ophthalmology. 2020;3:495–501. (In Russ.).]
6. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л., 1982. 24 с. [Berezkin D.P. Methods of studying the survival rate of cancer patients. Methodological recommendations. L., 1982. 24 p. (In Russ.).]
7. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии. 1931;3–4:152–61. [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of studying the survival of cancer patients. Voprosy onkologii = Problems in Oncology. 1931;3–4:152–61. (In Russ.).]
8. Регистрация рака. Принципы и методы. Под ред. О.М. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. Таллин, 1997. 95 с. [Cancer registration. Principles and methods. Eds. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. Tallin, 1997. 95 p. (In Russ.).]
9. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 330 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part I. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 330 p. (In Russ.).]
10. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011. 408 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 408 p. (In Russ.).]
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 221 с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 221 p. (In Russ.).]
12. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011. 248 с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 248 p. (In Russ.).]
13. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V. (eds.). Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
14. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M., Roazzi P., Lisi D.; EUROCORE Working Group. EUROCORE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94 -- results and commentary. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 5:v61–118. doi: 10.1093/annonc/mdg754.
15. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Esteve J. (eds.). Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
16. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., Lutz J.M., Sant M. Survival of cancer patients on Europe, 1995–2002. The EUROCORE-4 study. Eur J Cancer. 2009;45.
17. Gatta G., Botta L., Rossi S., Aareleid T., Bielska-Lasota M., Clavel J., Dimitrova N., Jakab Z., Kaatsch P., Lacour B., Mallone S., Marcos-Gragera R., Miniccozzi P., Sánchez-Pérez M.-J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C., Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R.; EUROCORE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EUROCORE-5 a population based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
18. Ederer F., Axtell L.M., Cutler S.J. The relative survival rate: a statistical methodology. Natl. Canc Inst Monogr. 1961;6:101–21.
19. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J. Chronic Dis. 1958;6:699–712.
20. Parkin D.M., Stiller C.A., Draper G.J., Bieber C.A., Ten-acini B., Young J.L. (eds.). International Incidence of Childhood Cancer (0–14) (IARC Scientific Publications No 87). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988.
21. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J., Masuyer E., Michaelis J., Neglia J., Qureshi S., Stiller C.A. (eds.). International Incidence of Childhood Cancer. VII (IARC Scientific Publications No 144). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988.
22. Teppo L., Hakama M., Sankina R. Finland. Finnish Cancer Registry, 1980–1989. In: International Incidence of Childhood Cancer (0–14). VII. Ed. by Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J., Masuyer E., Michaelis J., Neglia J., Qureshi S., Stiller C.A. (IARC Scientific Publications No 144). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988. Pp. 261–263.
23. Детская онкология. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: ПОНИ, 2012. 684 с. [Pediatric oncology. Eds. M.D. Aliyev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. M.: RONC, 2012. 684 p. (In Russ.).]
24. Детская онкология. Под ред. М.Б. Белогуровой. СПб., 2002. 352 с. [Pediatric oncology. Ed. by M.B. Belogurova. St. Petersburg, 2002. 352 p. (In Russ.).]

Увеальная меланома у детей и подростков: особенности, клиническая картина и подходы к лечению по данным 30-летнего опыта

А.А. Яровой, А.С. Алексеев, Д.П. Володин, А.Д. Матяева, В.А. Яровая

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

Контактные данные: Антон Сергеевич Алексеев Fxmrufer00@yandex.ru

Актуальность. Количество увеальных меланом (УМ) в структуре меланом органа зрения и его придаточного аппарата составляет примерно 85 %. Это злокачественное внутриглазное новообразование поражает преимущественно взрослое население. УМ довольно редкое явление среди детей и составляет, по данным разных авторов, лишь 0,5–1,3 % всех УМ. Актуальность рассмотрения темы УМ у детей и подростков заключается в изучении вопроса лечения в органосохраняющих целях, так как этот аспект имеет медико-социальную значимость.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ клинических и гистологических характеристик, особенностей течения и методов лечения УМ у молодых людей в возрасте до 20 лет.

Материалы и методы. Всего в период с 1992 по 2023 г. были обследованы и пролечены 29 пациентов с УМ в возрасте до 20 лет. Медиана возраста больных составила 17 лет (от 10 до 20 лет), при этом 11 (38 %) пациентов были в возрасте от 10 до 14 лет; 18 (62 %) — от 15 до 20 лет. Число девочек ($n = 16$, 55 %) незначительно превышало число мальчиков ($n = 13$, 45 %). Анализ проводился с учетом следующих данных: возраст на момент постановки диагноза, пол, глаз, вовлеченный в патологический процесс, локализация и размеры, а также другие клинические прогностические характеристики опухоли (вовлечение диска зрительного нерва, цилиарного тела (ЦТ), экстрабульбарный рост опухоли) и метод лечения.

Результаты. Наиболее часто УМ у детей локализовалась в хориоидее ($n = 17$, 59 %), реже встречались меланомы, охватывающие одновременно все структуры увеального тракта ($n = 5$, 17 %), еще реже — меланомы радужки и ЦТ ($n = 4$, 14 %), меланомы ЦТ и хориоидеи ($n = 2$, 7 %) и лишь в 1 случае (3 %) — меланома радужки. Распределение по стадиям согласно классификации TNM (AJCC) было следующим: T1 — 5 (17 %) глаз; T2 — 8 (28 %); T3 — 13 (45 %); T4 — 3 (10 %).

Предпочтение отдавалось органосохраняющим методам лечения ($n = 20$, 69 %), доля энуклеаций была существенно ниже ($n = 9$, 31 %). В качестве органосохраняющих методов применялись хирургическое удаление опухоли ($n = 9$), брахитерапия (БТ) ($n = 6$), БТ + транспупиллярная термотерапия (ТТТ) ($n = 1$), изолированно ТТТ ($n = 3$) и стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» ($n = 1$). В результате проведенного органосохраняющего лечения в 10 (34 %) случаях мы наблюдали различные осложнения: макулярный отек ($n = 4$), заднекапсулярная катаракта ($n = 3$), нейропатия ($n = 2$), субатрофия глаза ($n = 1$).

По данным гистологического исследования отмечалось преобладание веретенноклеточного (50 %) типа опухоли над эпителиоидноклеточным (7 %), у 6 (43 %) пациентов определялся смешанный тип опухоли. Срок наблюдения составил от 6 мес до 21 года (в среднем — 68 мес). За данный период наблюдения летальных исходов не было. У 1 (3 %) пациента выявлено прогрессирование процесса — метастатическое поражение печени через 18 мес после основного лечения. Трех- и 5-летняя бессобытийная выживаемость больных составила 94 %.

Заключение. УМ у детей демонстрирует клинические различия по сравнению с УМ у взрослых пациентов. Прогноз у детей лучше, чем у взрослых, однако его причины требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: увеальная меланома, дети, выживаемость, клиническая картина, лечение

Для цитирования: Яровой А.А., Алексеев А.С., Володин Д.П., Матяева А.Д., Яровая В.А. Увеальная меланома у детей и подростков: особенности, клиническая картина и подходы к лечению по данным 30-летнего опыта. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):20–6.

Информация об авторах

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

А.С. Алексеев: врач-ординатор ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: Fxmrufer00@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7714-4088>

Д.П. Володин: к.м.н., врач-офтальмолог, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиотерапии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-код: 7404-9620

А.Д. Матяева: врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: matyayeva.lina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

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

Вклад авторов

А.А. Яровой: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

А.С. Алексеев: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.П. Володин: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка иллюстративного материала, научное редактирование статьи

А.Д. Матяева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы

В.А. Яровая: научное и клиническое руководство, разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных

Uveal melanoma in children and adolescents: clinical features and treatment approaches according to 30-years' experience

A.A. Yarovoy, A.S. Alekseev, D.P. Volodin, A.D. Matyaeva, V.A. Yarovaya

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

Relevance. The number of uveal melanomas (UM) in the structure of melanomas of the visual organ and its adnexa is approximately 85 %. This malignant intraocular neoplasm affects mainly the adult population. UM is a rather rare phenomenon among children and, according to various authors, accounts for only 0.5–1.3 % of all UM. The relevance of studying the topic of UM in children and adolescents lies in studying the issue of treatment with an organ-preserving purpose, since this aspect has medical and social significance.

Purpose of the study – to analyze clinical and histological features, course of disease and treatment approaches in the children and adolescents under 20 years.

Materials and methods. The study includes 29 patients with UM, treated and observed from 1992 to 2023. Median patients' age at the time of treatment was 17 years (from 10 to 20 years old). 45 % patients were male, 55 % – female. The analyzed data included age at the time of treatment, gender, affected eye, tumor's localization, size and other characteristics (optic nerve and ciliary body (CB) involvement, extraocular spread) and the treatment method.

Results. Mostly, UM had choroidal localization ($n = 17$, 59 %), fewer UM had panuveal localization ($n = 5$, 17 %); iris and CB melanoma took place in 14 % ($n = 4$), CB and choroidal melanoma – in 7 % ($n = 2$) and in only 1 (3 %) case we observed iris melanoma. TNM (AJCC) classification of our patients with UM was the following: T1 – 5 (17 %) eyes; T2 – 8 (28 %); T3 – 13 (45 %); T4 – 3 (10 %).

Organ-preserving methods of treatment were preferable ($n = 20$, 69 %). Enucleation was performed in 9 (31 %) cases. Organ-preserving treatment included surgical treatment ($n = 9$), brachytherapy (BT) ($n = 6$), BT with transpupillary thermotherapy (TTT) ($n = 1$), TTT ($n = 3$) and Gamma Knife stereotactic radiosurgery ($n = 1$). After organ-preserving treatment we confronted complications in 10 (34 %) cases: macular edema ($n = 4$), posterior subcapsular cataract ($n = 3$), neuropathy ($n = 2$) and phthisis bulbi ($n = 1$).

According to histopathological examination 50 % of eyes (after surgical treatment and enucleation) had spindle cell type of UM and only 7 % had epithelioid cell type. 6 patients (43 %) had mixed cell type of UM. The mean follow-up was 68 months (from 6 mo. to 21 year). No patients died during follow-up. One (1 %) patient developed liver metastasis. Disease-free survival at 3 and 5 years of follow-up was 94 %.

Conclusion. UM in children and adolescents possesses differences compared to UM in adults. Survival prognosis of UM in children and adolescents is better than in adults. However, true reasons of this feature require further research.

Key words: uveal melanoma, child, survival prognosis, clinical features, treatment

For citation: Yarovoy A.A., Alekseev A.S., Volodin D.P., Matyaeva A.D., Yarovaya V.A. Uveal melanoma in children and adolescents: clinical features and treatment approaches according to 30-years' experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):20–6.

Information about the authors

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

A.S. Alekseev: Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: Fxmrufer00@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7714-4088>

D.P. Volodin: Cand. of Sci. (Med.), Ophthalmologist, Junior Researcher of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-code: 7404-9620

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

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

Authors' contributions

A.A. Yarovoy: scientific and clinical leadership, participation in the treatment concept, development of the concept and design of the article, scientific editing of the article

A.S. Alekseev: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

D.P. Volodin: development of the concept and design of the article, collection and analysis of the material, preparation of illustrative material, scientific editing of the article

A.D. Matyaeva: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references

V.A. Yarovaya: scientific and clinical leadership, development of the concept and design of the article, collection and analysis of the material

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

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

Актуальность

Количество увеальных меланом (УМ) в структуре меланом органа зрения и его придаточного аппарата составляет примерно 85 % [1]. Наиболее распространенная локализация УМ — хориоидея (85–90 %), реже УМ встречается в цилиарном теле (ЦТ) (5–8 %) и радужной оболочке (3–5 %) [2–5].

УМ — злокачественное внутриглазное новообразование, поражающее преимущественно взрослое население. Средний возраст пациентов — от 58 до 62 лет. УМ — довольно редкое явление среди детей и составляет, по данным разных авторов, лишь 0,5–1,3 % всех УМ [1, 6, 7]. Врожденная УМ встречается крайне редко [2].

По сравнению с пациентами старшего возраста у молодых больных чаще встречаются УМ периферической локализации, реже отмечаются вторичная отслойка сетчатки (ВОС) и экстрабульбарный рост опухоли. У детей и подростков в патологический процесс чаще вовлекаются радужка и ЦТ, но все же преимущественной локализацией остается хориоидея [8]. УМ у детей и лиц молодого возраста, по данным литературы, реже метастазирует [1, 2, 9]. Однако с учетом в целом небольшого числа заболевших этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Важным вопросом остается и анализ выживаемости пациентов детского возраста с учетом злокачественного характера УМ. Кроме этого, актуальность рассмотрения темы УМ у детей и подростков заключается в изучении вопроса лечения в органосохраняющих целях, так как этот аспект имеет медико-социальную значимость.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ клинических и гистологических характеристик, особенностей течения и методов лечения УМ у молодых людей до 20 лет.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты в возрасте до 20 лет с подтвержденным диагнозом УМ, обратившиеся в отдел офтальмоонкологии и радиологии головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 1992 по 2023 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, и все пациенты или их законные представители дали информированное согласие на диагностическое обследование, лечение и обработку персональных данных.

Всего в отделе офтальмоонкологии и радиологии за исследуемый период зарегистрированы 29 пациентов с УМ в возрасте до 20 лет. Медиана возраста составила 17 лет (от 10 до 20 лет), при этом 11 (38 %) больных были в возрасте от 10 до 14 лет, 18 (62 %) — от 15 до 20 лет.

Число девочек ($n = 16$, 55 %) незначительно превышало число мальчиков ($n = 13$, 45 %). В патологический процесс в 18 случаях были вовлечены правые глаза (62 %), в 11 случаях — левые (38 %).

Анализ проводился с учетом следующих данных: возраст на момент лечения; пол; глаз, вовлеченный в патологический процесс; локализация и размеры, а также прочие характеристики опухоли (вовлечение диска зрительного нерва, ЦТ, экстрабульбарный рост опухоли). Всем пациентам проводились стандартные и специальные офтальмологические методы обследования: визометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия с использованием асферических линз 78 и 90 D. В качестве дополнительных методов исследования использовались ультразвуковое исследование в режимах В-сканирования и ультразвуковой биомикроскопии для оценки размеров, локализации опухоли, а также наличия вторичных изменений (вторичная ВОС, гемофтальм) и оптическая когерентная томография. Всем пациентам определили максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) до лечения.

По результатам диагностики определялась дальнейшая тактика лечения больных. Предлагаемый метод лечения, его преимущества и недостатки, а также возможные осложнения обсуждались с пациентами и их родителями или законными представителями. У 1 (3,4 %) из 29 пациентов при проведении органосохраняющего лечения выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) в прогностических целях [10].

До начала лечения всем пациентам проводились магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастированием и компьютерная томография легких для исключения возможных метастазов, а также комплекс общесоматических обследований.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3. и Microsoft Office Excel 2019 и включала методы описательной статистики и анализ 3- и 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) методом Каплана–Майера.

Результаты

Наиболее часто УМ у детей локализовалась в хориоидее ($n = 17$, 59 %), реже встречались меланомы, охватывающие одновременно все структуры увеального тракта ($n = 5$, 17 %), еще реже — меланомы радужки и ЦТ ($n = 4$, 14 %), а также меланомы ЦТ с распространением на хориоидею ($n = 2$, 7 %) и лишь в 1 (3 %) случае очаг располагался изолированно на радужке.

Распределение глаз по стадиям согласно классификации TNM (AJCC) УМ было следующим: T1 — 5 (17 %) глаз, T2 — 8 (28 %), T3 — 13 (45 %), T4 — 3 (10 %) [11]. На момент постановки диагноза и начала лечения ни у одного из пациентов не было выявлено отдаленных метастазов.

Высота опухолевых очагов варьировалась от 0,5 до 14,0 мм (в среднем — 6,4 мм), протяженность — от 1,3 до 18 мм (в среднем — 10,6 мм).

МКОЗ на момент обращения составила от 0 до 1,0 (среднее — 0,4). Крайне низкие зрительные функ-

ции ($\text{МКОЗ} < 0,01$) наблюдались в 7 (24 %) случаях, низкие зрительные функции ($\text{МКОЗ} < 0,05$) — в 2 (7 %), удовлетворительные зрительные функции (МКОЗ от 0,2 до 0,5) — в 7 (24 %), высокие зрительные функции ($\text{МКОЗ} > 0,5$) — в 10 (34 %) наблюдениях. Амавроз определялся в 3 (10 %) случаях. Низкие зрительные функции были обусловлены центральным расположением опухоли, а также вторичными изменениями (ВОС, вторичная глаукома).

Средний показатель внутриглазного давления (ВГД) — 17 мм рт. ст. (от 9 до 38 мм рт. ст.). Повышенный уровень ВГД (выше 21 мм рт. ст.) наблюдали в 1 (3 %) случае, когда очаг располагался в ЦТ, распространялся на радужку, закрывая угол передней камеры глаза.

С учетом возраста пациентов среди лечебных подходов предпочтение отдавалось органосохраняющим методам ($n = 20$, 69 %), доля энуклеаций была существенно ниже ($n = 9$, 31 %). В качестве органосохраняющих методов применялись хирургическое удаление опухоли (блокэксцизия), брахитерапия (БТ), транспиллярная термотерапия (ТТТ) и стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож».

Трансклеральное хирургическое удаление опухоли выполнялось в 9 (31 %) случаях, в 1 (3 %) — иридэктомия (ИЭ), в 3 (10 %) — иридоциклоэктомия и в 4 (14 %) наблюдениях очаг имел большие размеры и охватывал все отделы сосудистого тракта, пациентам была проведена иридоциклохориосклерэктомия (ИЦХСЭ). При переднем расположении очага в 3 (10 %) случаях мы наблюдали экстрабульбарный рост опухоли.

БТ проводилась в 6 (21 %) наблюдениях с использованием офтальмоаппликаторов, содержащих изотопы $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ (производство ГНЦ РФ — ФЭИ (г. Обнинск, Россия) и Eckert & Ziegler BEBIG (Германия)), одномоментное сочетание БТ и ТТТ выполнено 1 (3 %) пациенту. В 2 (7 %) случаях была проведена отсроченная ТТТ после БТ. Высота опухоли варьировала от 2,9 до 8,8 мм, протяженность — от 7,5 до 14,4 мм. ТТТ как изолированный метод использовалась в 3 (7 %) случаях при малых размерах опухоли.

Одной (3 %) девочке в возрасте 14 лет как альтернатива энуклеации была проведена стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» при размерах опухоли $10 \times 10,8$ мм.

В результате проведенного органосохраняющего лечения в 10 (34 %) случаях мы наблюдали следующие осложнения: макулярный отек ($n = 4$), заднекапсулярная катаракта ($n = 3$), постлучевая нейропатия с исходом в частичную атрофию зрительного нерва ($n = 2$), субатрофия глаза ($n = 1$). Чаще всего осложнения возникали после проведения БТ и блокэксцизии.

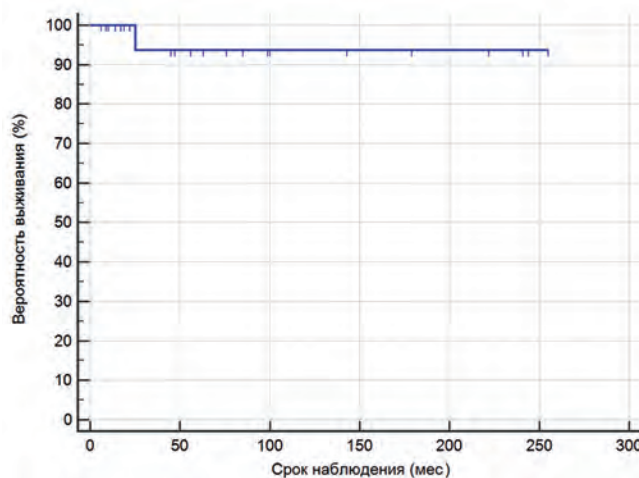
В 1 случае был заподозрен рецидив УМ после БТ и последующей ИЦХСЭ с имплантацией донорской склеры, при том, что опухоль была удалена в пределах здоровых тканей. Пациенту выполнена энуклеация. Однако по данным гистологического исследования «живая» опухолевая ткань не обнаружена.

По данным гистологического исследования материала, полученного после энуклеации ($n = 9$) или блокэксцизии ($n = 7$), отмечалось преобладание веретенчатого (50 %) типа опухоли над эпителиоидно-клеточным (7 %). У 6 (43 %) пациентов определялся смешанный тип опухоли.

По данным молекулярно-генетического исследования, проведенного после ТИАБ, у 1 пациента обнаружена мутация в гене *EIF1AX*.

Срок наблюдения составил от 6 мес до 21 года (в среднем — 68 мес). За данный период летальных исходов не отмечено. Судьба 8 (28 %) больных остается неизвестной: 4 пациента были потеряны из-под наблюдения сразу после лечения, другие 4 не выходили на связь спустя определенный срок. Средний срок их наблюдения составил 115 мес. У 1 (3 %) больного выявлено метастазирование в печени. Краткая характеристика пациентов с УМ, вошедших в данное исследование, представлена в таблице.

Трех- и 5-летняя БСВ пациентов, рассчитанная методом Каплана–Майера, составила 94 % (рисунок).



БСВ у детей и подростков с УМ

Disease-free survival in children and adolescents with uveal melanoma

Обсуждение

УМ наиболее характерна для взрослого населения, у детей встречается крайне редко. В крупных исследованиях C.L. Shields et al. и A.D. Singh et al., в которые вошли более 8000 человек с УМ, дети и молодые люди до 20 лет составили 1 % и 0,8 % соответственно [3, 4]. По данным ряда других, менее крупных исследований, частота встречаемости УМ у молодых людей варьирует от 0,6 до 1,6 % [12–14].

C.L. Shields et al. отмечали, что среди молодых людей пубертатного возраста УМ встречалась чаще (78 % пациентов от 15 до 20 лет), чем у детей. Другие авторы также отмечают, что 90 % больных молодого возраста с УМ были старше 15 лет [4]. Эти данные соотносятся с нашим исследованием, где медиана возраста пациентов составила 17 лет, а минимальный и максимальный возраст — 10 и 20 лет соответственно. Мы также отметили большую распространенность патологии среди старшей возрастной группы (62 % пациентов в возрасте от 15 до 20 лет).

Общая характеристика детей и подростков с УМ

General characteristic of children and adolescents with UM

Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Локализация УМ UM localization	Стадия (по TNM) Tumor stage (TNM)	Вид лечения Treatment method	Сроки наблюдения, мес Follow-up, month	Статус в настоящее время Current status
18	Женский Female	Хориоидея Choroid	3	Энуклеация Enucleation	222	Жива Alive
14	Мужской Male	Хориоидея Choroid	3	Энуклеация Enucleation	255	—
18	Мужской Male	Радужка + ЦТ Iris + ciliary body	2	ИЦСЭ Iridocyclosclerectomy	0	—
17	Мужской Male	Хориоидея Choroid	3	Энуклеация Enucleation	97	Жив, метастазы в печень через 18 мес Alive, liver mts. 18 months after treatment
20	Женский Female	Хориоидея Choroid	2	БТ + ТТТ Brachytherapy + transpupillary thermotherapy	241	Жива Alive
18	Мужской Male	Хориоидея Choroid	3	БТ + ТТТ Brachytherapy + transpupillary thermotherapy	244	Жив Alive
20	Женский Female	Радужка + ЦТ + хориоидея Iris + ciliary body + choroid	3	Энуклеация Enucleation	0	—
20	Женский Female	Хориоидея Choroid	3	Энуклеация Enucleation	179	—
17	Женский Female	Хориоидея Choroid	1	ТТТ Transpupillary thermotherapy	22	—
12	Мужской Male	ЦТ + хориоидея Ciliary body + choroid	3	Энуклеация Enucleation	0	—
18	Женский Female	Радужка Iris	1	ИЭ Iridectomy	6	—
19	Женский Female	Хориоидея Choroid	1	ТТТ Transpupillary thermotherapy	143	Жива Alive
14	Женский Female	Хориоидея Choroid	1	БТ Brachytherapy	100	Жива Alive
13	Женский Female	Хориоидея Choroid	3	Энуклеация Enucleation	99	Жива Alive
14	Женский Female	Радужка + ЦТ + хориоидея Iris + ciliary body + choroid	3	ИЦХСЭ Iridocyclochoroidsclerectomy	85	Жива Alive
17	Женский Female	Радужка + ЦТ Iris + ciliary body	2	ИЦСЭ Iridocyclosclerectomy	76	Жива Alive
13	Женский Female	Радужка + ЦТ Iris + ciliary body	2	ИЦСЭ Iridocyclosclerectomy	0	—
18	Мужской Male	Хориоидея Choroid	3	БТ + ТТТ Brachytherapy + transpupillary thermotherapy	63	Жив Alive
10	Женский Female	Хориоидея Choroid	2	БТ Brachytherapy	63	Жива Alive
17	Мужской Male	Хориоидея Choroid	1	ТТТ Transpupillary thermotherapy	56	Жив Alive
14	Женский Female	Хориоидея Choroid	3	Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» Gamma Knife stereotactic radiosurgery	45	Жива Alive
10	Женский Female	Хориоидея Choroid	4	Энуклеация Enucleation	12	Жива Alive
13	Женский Female	Хориоидея Choroid	3	Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» Gamma Knife stereotactic radiosurgery	9	Жива Alive
15	Мужской Male	Радужка + ЦТ + хориоидея Iris + ciliary body + choroid	4	ИЦХСЭ Iridocyclochoroidsclerectomy	19	Жив Alive
20	Мужской Male	Радужка + ЦТ + хориоидея Iris + ciliary body + choroid	4	ИЦХСЭ Iridocyclochoroidsclerectomy	17	Жив Alive
18	Женский Female	ЦТ + хориоидея Ciliary body + choroid	2	БТ Brachytherapy	19	Жива Alive
19	Мужской Male	Радужка + ЦТ + хориоидея Iris + ciliary body + choroid	2	ИЦХСЭ Iridocyclochoroidsclerectomy	10	Жив Alive
17	Мужской Male	Хориоидея Choroid	3	Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» Gamma Knife stereotactic radiosurgery	9	Жив Alive
11	Женский Female	Радужка + ЦТ Iris + ciliary body	2	Энуклеация Enucleation	47	Жива Alive

По данным M.V. Fry et al., 10 (56 %) из 18 пациентов были женского пола [4]. Другие исследования также фиксируют небольшую гендерную разницу с небольшим преобладанием женщин (55 %), что соответствует и нашим данным [2]. Однако ни одно исследование у детей в возрастной категории до 21 года не выявило статистической корреляции с полом [11, 12].

Часто в научной литературе у детей с УМ отмечается наличие меланоза. В 1965 г. Verdaguer et al. отметили, что у 4 из 7 пациентов младше 20 лет с УМ хориоидеи наблюдается окулодермальный меланоз. Кроме этого, в данном исследовании авторы не сообщили ни об одном случае метастазов с медианой срока наблюдения 5 лет среди 17 больных [15]. В других исследованиях было отмечено, что у пациентов с УМ и окулодермальным меланозом в 2 раза выше риск метастазирования, чем у пациентов без него [16, 17]. В нашем исследовании окулодермальный меланоз не наблюдался. Существует мнение, что на возникновение УМ у подростков могут влиять гормональные изменения, происходящие в период полового созревания, в частности экспрессия эстрогенов [18, 19].

При ведении молодых пациентов с УМ в нашем исследовании предпочтение в лечении отдавалось органосохраняющим методам. Из 29 больных первично органосохраняющее лечение было проведено 20 (69 %) пациентам, что соответствует данным других авторов [6, 9, 20, 21]. К примеру, C.L. Shields et al. в своем исследовании продемонстрировали выполнение первичного органосохраняющего лечения у 68 (56 %) больных из 122. Первичное удаление глазного яблока проведено у 54 (44 %) пациентов.

Среди наших больных энуклеация была выполнена 9 раз, что составило 31 %. Чаще всего это были дети с изолированной хориоидальной меланомой ($n = 6$, 67 %) и большими размерами опухоли. Ввиду молодого возраста и высоких зрительных функций как попытка органосохраняющего лечения при передней локализации опухоли и наличии экстрабульбарного роста у 2 пациентов была выполнена ИЦХСЭ с трансплантацией донорской склеры (у одного — первично, у другого — после ранее проведенной БТ). Подобная тактика объяснялась тем, что, как по нашим данным, так и по данным зарубежной литературы, на

сегодняшний день доказано отсутствие достоверных различий в выживаемости пациентов при проведении органосохраняющего и ликвидационного лечения [7, 22]. В исследованиях зарубежных авторов чаще всего методом органосохраняющего лечения являлась БТ (34 %) [6]. В нашем исследовании она использовалась в 21 % случаев как способ первичного лечения.

Несмотря на то, что в нашем исследовании у детей и подростков часто встречалась передняя локализация злокачественных процессов (радужка и ЦТ), больший процент составила хориоидея (59 %). Наши данные соотносятся с зарубежными, где доля хориоидальной локализации — 67 % [6, 7]. Лишь в 1 (3 %) случае среди наших пациентов УМ затрагивала изолированно радужку. C.L. Shields et al., наоборот, сообщают о большом проценте локализации опухоли в радужке (25 %), что превышало цилиарную локализацию (8 %) [6].

По литературным данным, у молодых пациентов с УМ наблюдался более низкий уровень метастазирования по сравнению с пожилыми людьми [1, 13].

По гистологическим данным в нашем исследовании отмечалось равное число пациентов с прогностически более благоприятным клеточным типом (веретенноклеточным) и менее благоприятным клеточным типом (эпителиоидноклеточным и смешанноклеточным) опухоли. При этом в данной работе с точки зрения прогноза УМ мы использовали бинарный принцип оценки клеточного типа, что было описано нами ранее [23].

Трех- и 5-летняя БСВ, рассчитанные методом Каплана—Майера, составили 94 %. По литературным данным, 5- и 10-летняя общая выживаемость у взрослых пациентов составляют 81 % и 65 % соответственно [24, 25].

Заключение

УМ у детей встречается крайне редко и демонстрирует клинические различия по сравнению с таковой у взрослых. С учетом возраста пациентов и, возможно, лучшего прогноза УМ у детей и подростков органосохраняющие методы лечения являются предпочтительными. Однако его причины требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yonekawa Y., Kim I.K. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1169–84. doi: 10.1016/j.hoc.2012.08.004.
- Singh A.D., Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology.* 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
- McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond).* 2012;26(9):1157–72. doi: 10.1038/eye.2012.126.
- Vavvas D., Kim I., Lane A.M., Chaglassian A., Mukai S., Gragoudas E. Posterior uveal melanoma in young patients treated with proton beam therapy. *Retina.* 2010;30:1267–71. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181cfdad.
- Shields C.L., Kaliki S., Arepalli S., Atalay H.T., Manjandavida F.P., Pieretti G., Shields J.A. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol.* 2013;27(3):197–201. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.013.
- Fry M.V., Augsburger J.J., Corrêa Z.M. Clinical Features, Metastasis, and Survival in Patients Younger Than 21 Years With Posterior Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(1):75–81. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5132.
- Krohn J., Sundal K.V., Frøystein T. Topography and clinical features of iris melanoma. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):6. doi: 10.1186/s12886-021-02236-3.
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Увеальная меланома у детей и подростков: анализ собственных наблюдений у 21 больного. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2015;10(3):33–6. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.013. [Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Yu. Uveal melanoma in the children and adolescents: the analysis of the original observations of 21 patients. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology.* 2015;10(3):33–6. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Малюгин Б.Э., Яровая В.А., Мельникова Н.В., Котельникова А.В., Зарецкий А.П. Тонкоигольная аспирационная биопсия внутриглазных образований. *Офтальмохирургия.* 2020;1:51–6. doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-51-56. [Yarovsky A.A., Malugin B.E., Yarovaya V.A., Melnikova N.V., Kotelnikova A.V., Zaretsky A.P. A fine needle aspiration biopsy of intraocular tumors. *Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery.* 2020;1:51–6. (In Russ.)].
- Baron E.D., Di Nicola M., Shields C.L. Updated AJCC Classification for Posterior Uveal Melanoma. *Retina today.* 2018;30–4.
- Al-Jamal R.T., Kivelä T. Uveal melanoma among Finnish children and young adults. *J AAPOS.* 2014;18(1):61–6. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.11.006.
- Barr C.C., McLean I.W., Zimmerman L.E. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(12):2133–6. doi: 10.1001/archophth.1981.03930021009003.
- Pogrzebielski A., Orłowska-Heitzman J., Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1646–9. doi: 10.1007/s00417-006-0347-x.
- Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
- Verdaguer J. Jr. Prepubertal and pubertal melanomas in ophthalmology. *Am J Ophthalmol.* 1965;60(6):1002–11. doi: 10.1016/0002-9394(65)92807-2.
- Shields C.L., Kaliki S., Livesey M., Walker B., Garoon R., Bucci M., Feinstein E., Pesch A., Gonzalez C., Lally S.E., Mashayekhi A., Shields J.A. Association of Ocular and Oculodermal Melanocytosis With the Rate of Uveal Melanoma Metastasis: Analysis of 7872 Consecutive Eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8):993–1003. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.129.
- Schoenfield L., Plessec T., Downs-Kelly E., Aronow M.B., Carver P., Tubbs R., Singh A., Plessec T. Gender differences and estrogen and progesterone receptor expression in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54.
- Schoenfield L.J.S., Kline D., Aronow M.E., Singh A.D., Craven C., Abdel-Rahman M. Estrogen receptor is expressed in uveal melanoma: a potential target for therapy. *Ocul Oncol Pathol.* 2021;7(4):303–10. doi: 10.1159/000512174.
- Žajdlíková B., Autrata R., Krejčířová I., Lazarčíková V., Heissigerová J., Diblík P., Glezgová J., Vysloužilová D., Ježová M., Šach J., Autrata D. Uveal melanoma in a 15-year-old girl. Case report. *Cesk Slov Oftalmol.* 2021;77(2):94–100. doi: 10.31348/2021/13.
- Negretti G.S., Gurudas S., Gallo B., Damato B., Arora A.K., Sivaprasad S., Sagoo M.S. Survival analysis following enucleation for uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2022;36(8):1669–74. doi: 10.1038/s41433-021-01710-y.
- Shields C.L., Shields J.A., Milite J., De Potter P., Sabbagh R., Mendenhall H. Uveal Melanoma in Teenagers and Children. *Ophthalmology.* 1991;98(11):1662–6. doi: 10.1016/S0161-6420(91)32071-2.
- Яровая В.А., Шацких А.В., Зарецкий А.П., Левашов И.А., Володин Д.П., Яровой А.А. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2021;83(4):14–21. doi: 10.17116/patol2021830414. [Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Zaretsky A.R., Levashov I.A., Volodin D.P., Yarovsky A.A. The prognostic value of uveal melanoma cell type. *Arhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021;83(4):14–21. (In Russ.)].
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of ¹²⁵Iodine brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(12):1684–93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
- Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.optha.2011.01.040.

Статья поступила в редакцию: 13.11.2024. Принята в печать: 16.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 13.11.2024. Accepted for publication: 16.12.2024.

Применение лучевой терапии на метастатические очаги у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в терапии первой линии

Т.В. Шаманская, Ю.М. Воеводина, А.Ю. Усычкина, Ю.Н. Ликарь, Ч. Кайлаш, М.М. Дунайкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк

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

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru

Актуальность. Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) является одним из компонентов мультимодального лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска и в комбинации с хирургическим лечением служит обязательным элементом локального контроля над первичной опухолью. При этом применение ЛТ на метастатические очаги, персистирующие после завершения этапа индукционной терапии, не является стандартом протокольного лечения у первичных пациентов с НБ группы высокого риска. Облучение метастатических очагов в терапии НБ первой линии и вклад ЛТ в улучшение отдаленной выживаемости и снижение частоты рецидивов продолжают изучаться.

Цель исследования — изучить подходы к проведению ЛТ на единичные метастатические очаги, сохраняющиеся после завершения этапа индукционного лечения, у пациентов с НБ группы высокого риска в рамках этапа консолидации при проведении терапии первой линии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 11 пациентов с НБ группы высокого риска, которым в рамках терапии первой линии была проведена ЛТ на метастатические очаги в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.2012 по 12.2023. Больные получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-NB2004. Показанием для проведения ЛТ считалось сохранение единичного метастатического очага, выявляемого по данным скинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином или компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии после завершения этапа индукционной химиотерапии (ХТ).

Результаты. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза НБ составила 31,9 мес (разброс 9,4–128,6 мес). У всех детей изначально установлена 4-я стадия заболевания (1 пациент был с метастатической формой НБ при локализации очага в орбите без выявления первичной опухоли). Амплификация гена MYCN выявлена в 4/11 (36 %) случаях. Индукционная терапия была завершена с достижением частичного ответа у 10/11 (91 %) больных. Во всех случаях облучался только 1 метастатический очаг. Двум пациентам было проведено облучение и первичной опухоли, и метастатического очага.

Десяти пациентам проводилась ЛТ на очаги, локализованные в костях скелета, одному — на отдаленный лимфатический узел. Для облучения большинства метастатических очагов (64 %) использовался режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до достижения суммарной очаговой дозы 21 Гр. Медиана длительности наблюдения составила 40 мес (разброс 13–97 мес). Рецидив в поле облучения метастатического очага развился только у одного больного. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 54 % и 80 % соответственно.

Выводы. ЛТ в лечении НБ группы высокого риска может являться эффективным методом локального контроля при олигометастатическом заболевании или при сохранении единичных метастатических очагов после завершения этапа индукционной ХТ. Необходимы дополнительные крупные исследования для подтверждения роли ЛТ в улучшении выживаемости при облучении метастатических очагов.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, лучевая терапия, метастазы

Для цитирования: Шаманская Т.В., Воеводина Ю.М., Усычкина А.Ю., Ликарь Ю.Н., Кайлаш Ч., Дунайкин М.М., Качанов Д.Ю., Нечеснюк А.В. Применение лучевой терапии на метастатические очаги у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в терапии первой линии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):27–38.

Информация об авторах

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Ю.М. Воеводина: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliya.voevodina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7107-3165>

А.Ю. Усычкина: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anastasia.usyckina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделом ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>, SPIN-код: 5044-5875

Ч. Кайлаш: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

М.М. Дунайкин: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maksim.dunaykin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

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

А.В. Нечеснюк: к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Вклад авторов

Т.В. Шаманская: инициация и научная идея статьи, разработка концепции и дизайна исследования, научное и клиническое руководство, сбор данных, оформление базы данных, написание текста рукописи

Ю.М. Воеводина: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, оформление базы данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы

А.Ю. Усичкина: ведение пациентов на этапе проведения терапии, анализ полученных данных

Ю.Н. Ликарь, Ч. Кайлаш, М.М. Дунайкин: консультирование иллюстративного материала по исследованиям с туморотропным радиофармпрепаратом, предоставление данных визуализации

Д.Ю. Качанов: инициация и научная идея статьи, научное редактирование статьи

А.В. Нечеснюк: инициация и научная идея статьи, научное и клиническое руководство, научное редактирование статьи

Radiation therapy to metastatic sites among patients with high-risk neuroblastoma in first-line therapy

T.V. Shamanskaya, Yu.M. Voevodina, A.Yu. Usychkina, Yu.N. Likar, Ch. Kailash, M.M. Dunaykin, D.Yu. Kachanov, A.V. Nechesnyuk

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. Radiation therapy (RT) is one of the components of multimodal treatment among patients with high-risk neuroblastoma (NB), and in combination with surgical treatment is a mandatory element of local control of the primary tumor. At the same time, RT for metastatic sites persisting after completion of induction therapy is not a standard protocol treatment in primary patients with high-risk NB. The effect of RT on metastatic sites on improving long-term survival and reducing recurrence rates continues to be studied.

Aim to the study — to investigate approaches to RT for single metastatic foci persisting after induction therapy among patients with NB high-risk group as part of the consolidation phase of first-line therapy.

Materials and methods. The retrospective analysis included 11 patients with high-risk NB who underwent RT for metastatic foci as part of first-line therapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia from 01.2012 to 12.2023. Patients received therapy according to the modified protocol GPON-NB2004. The indication for RT was the persistence of a single metastatic site detected by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy or computed tomography/magnetic resonance imaging after completion of induction chemotherapy.

Results. The median age was 31.9 months (range 9.4–128.6 months). All patients were initially with stage 4 disease (one patient had metastatic focus in the orbit without detection of the primary tumor). MYCN gene amplification was detected in 4/11 (36 %) cases. 10/11 (91 %) patients achieved a partial response after induction therapy. In all cases, only one metastatic focus was irradiated. 2/11 patients received radiation to both the primary tumor and metastatic focus.

10/11 patients received RT to metastatic sites localized in skeletal bones, 1/11 — to a distant lymph node. Seven of 11 sites received 21 Gy in 14 fractions. The median follow-up was 40 months (range 13–97 months). Only 1 of 11 patients receiving metastatic site irradiation experienced relapse in an irradiated distant site 24 months later. The 3-year relapse-free survival and overall survival were 54 % and 80 % respectively.

Conclusions. RT may be an effective method of local control in oligometastatic disease and in case of persisted single metastatic foci after induction chemotherapy in the treatment of high-risk NB. Additional large studies are needed to confirm the role of RT in improving survival with irradiation of metastatic sites.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, radiation therapy, metastases

For citation: Shamanskaya T.V., Voevodina Yu.M., Usychkina A.Yu., Likar Yu.N., Kailash Ch., Dunaykin M.M., Kachanov D.Yu., Nechesnyuk A.V. Radiation therapy to metastatic sites among patients with high-risk neuroblastoma in first-line therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):27–38.

Information about the authors

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Yu.M. Voevodina: Radiotherapist of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliya.voevodina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7107-3165>

A.Yu. Usychkina: Radiotherapist of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.usychkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Nuclear Medicine Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yuri.Likar@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>, SPIN-code: 5044-5875

Ch. Kailash: Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

M.M. Dunaykin: Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maksim.dunaykin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

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

A.V. Nechesnyuk: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Authors' contributions

T.V. Shamanskaya: initiation and scientific idea of the article, development of the concept and design of the study, scientific and clinical guidance, data collection, maintaining documentation and database design, writing the text of the article

Yu.M. Voevodina: clinical data collection, maintaining documentation and database design, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article, preparation of a list of references

A. Yu. Usyckina: management of the patient at the treatment stage, data analysis

Yu. N. Likar, Ch. Kailash, M. M. Dunaykin: consulting on illustrative material for studies with tumor-tropic radiopharmaceuticals, providing visualization data

D. Yu. Kachanov: initiation and scientific idea of the article, scientific edition of the article

A. V. Nechesnyuk: initiation and scientific idea of the article, scientific and clinical guidance, scientific edition of the article

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста [1]. Более половины детей с НБ на момент постановки диагноза имеют многочисленные метастатические очаги, из которых подавляющее число пациентов относится к группе высокого риска. Несмотря на интенсивное лечение, включающее индукционную полихимиотерапию (ПХТ), хирургическое удаление первичной опухоли, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на область первичной опухоли, дифференцировочную и иммунотерапию, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) в группе высокого риска не превышают 50 % [2, 3].

В международных и отечественных исследованиях было продемонстрировано, что прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска в случае сохранения метаболически активных метастатических очагов после завершения этапа индукционного лечения хуже по сравнению с больными, достигшими полного (ПО) и очень хорошего частичного (ЧО) ответа [3–6]. Таким образом, достижение ПО со стороны метастатических очагов является приоритетной задачей в лечении этой подгруппы больных. В связи с высокой радиочувствительностью клеток НБ возникает вопрос о возможности более широкого применения ЛТ для достижения локального контроля не только над первичной опухолью, но и над метастатическими очагами, что может позволить в целом улучшить прогноз у пациентов группы высокого риска.

В то же время применение ЛТ на все очаги инициального метастатического распространения не рекомендовано в связи с риском развития побочных эффектов, в том числе вторичных злокачественных опухолей [7, 8]. Кроме того, в большинстве случаев облучение всех очагов, выявляемых на момент постановки диагноза, ограничено множественным характером поражения и ранним возрастом пациентов. Самой логичной и консервативной концепцией остается облучение оставшихся метаболически активных очагов, не элиминированных после завершения этапа индукционной ПХТ. Эффективность данной стратегии остается не до конца изученной, однако в мировой литературе существует ряд исследований, посвященных оценке роли ЛТ на область остаточного метастатического заболевания у первичных пациентов с НБ группы высокого риска [9–17].

Цель настоящего исследования — ретроспективный анализ результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, получивших ЛТ на сохранившиеся метастатические очаги после завершения индукционной фазы, в рамках терапии первой линии на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Материалы и методы

За период с 01.2012 по 12.2023 в исследовательской базе данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были зарегистрированы 320 пациентов с НБ группы высокого риска. В данное ретроспективное исследование включены 11 (3,4 %) пациентов, которые получили ЛТ на область метастазов при проведении терапии первой линии.

Инициальная оценка распространенности опухолевого процесса и постановка диагноза НБ проводились в соответствии с международными критериями [18]. Для оценки ответа на проводимую терапию применялись международные критерии оценки ответа на терапию при НБ (G.M. Brodeur, 1993), в которые были инкорпорированы данные диагностической сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) с применением полуколичественной балльной системы оценки ответа Curie Score [18, 19].

Стратификация в группу высокого риска и терапия выполнялись по модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) NB-2004 [20]. В рамках оригинального протокола GPOH-NB-2004 проведение ЛТ было рекомендовано только на область первичной опухоли, которая определялась как метаболически активное заболевание (определяемый остаточный компонент опухоли по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ)) после завершения этапа индукционной ПХТ.

В рамках данного исследования вопрос об облучении метастатических очагов рассматривался коллегиально при участии врачей-детских онкологов, лучевых терапевтов и врачей отделения радионуклидной диагностики и терапии. Показанием для проведения ЛТ служило наличие единичных метастатических очагов, определяемых в значимом объеме по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ)/

магнитно-резонансной томографии (МРТ), скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ после завершения этапа индукционной ПХТ. При определении показаний к ЛТ учитывались возраст пациентов, анатомическое расположение метастазов и возможные риски развития отдаленных побочных эффектов от ЛТ. Больным могло проводиться только облучение метастатического очага или параллельно облучалась первичная опухоль в случае накопления радиофармпрепарата (РФП) первичным очагом при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ/ПЭТ/КТ с ФДГ после завершения этапа индукционной ПХТ.

Оценку выживаемости больных проводили при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от момента постановки диагноза до возникновения рецидива/прогрессии основного заболевания. ОВ — от даты постановки диагноза до окончания исследования (01.2024) или смерти больного.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 11 больных с впервые установленным диагнозом НБ группы высокого риска. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 31,9 мес (разброс 9,4–128,6 мес). Соотношение по полу мальчики:девочки — 0,8:1. Первичная опухоль преимущественно локализовалась в области надпочечников (7/11). В одном случае мы наблюдали метастатическую форму заболевания с локализацией образования в области орбиты без выявления очага первичной опухоли. У всех пациентов была установлена 4-я стадия заболевания по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) с преимущественной локализацией метастазов в костях скелета и костном мозге (КМ). Неблагоприятные молекулярно-генетические изменения выявлены менее чем у половины больных.

Объем терапии первой линии

Все пациенты получали индукционную химиотерапию (ХТ) согласно протоколу GPOH-NB2004 (см. табл. 1). Девяти (82 %) больным проведена стандартная индукционная терапия, у 2/11 (18 %) пациентов индукционная терапия была интенсифицирована, учитывая плохой ответ на предшествующие 6 курсов ПХТ. Хирургическое лечение по удалению первичной опухоли было выполнено в 10/11 (91 %) случаях с одинаковым процентным распределением в зависимости от объема резекции. У пациента с изолированной метастатической формой заболевания была проведена биопсия образования, локализованного в орбите при постановке диагноза, и отсрочено выполнено удаление остаточной метастатической опухоли.

Ответ после завершения индукционной ПХТ (стандартной и интенсифицированной) в 10/11

(91 %) случаях трактовался как ЧО, в 1/10 (9 %) наблюдении был зарегистрирован СО. У 2 пациентов на момент завершения индукционного этапа лечения не отмечалось патологического накопления РФП при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ: один без выявленного первичного очага с инициальным поражением орбиты слева (ЧО), у второго больного сохранялся очаг в клиновидной кости значимым объемом (15 см³), но при отсутствии накопления РФП при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (ЧО). Трех (27 %) пациентам была проведена ^{131}I -МЙБГ-терапия. Практически всем больным в качестве этапа консолидации выполнены высокодозная ХТ и ауто-ТГСК (10/11, 91 %). Режим кондиционирования при высокодозной ХТ во всех случаях включал комбинацию треоосульфана и мелфалана (TreoMel). Одному больному не проводился этап ауто-ТГСК ввиду высокой токсичности предшествующей терапии.

На этапе постконсолидации все пациенты получили 9 курсов дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой, в 2/11 (18 %) случаях проведена иммунотерапия GD2-направленными моноклональными антителами (МАТ), в 4/11 (36 %) — интенсификация постконсолидационного этапа за счет добавления темозоломида [21].

Лучевая терапия

Всем пациентам, включенным в исследование, после завершения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК была проведена ЛТ на область метастатических очагов (табл. 2). Двум (18 %) больным ЛТ на область метастатических участков выполнялась одновременно с облучением первичной опухоли. Медиана возраста на момент проведения ЛТ составила 32 мес (разброс 16–138 мес), самому младшему ребенку было 16 месяцев. Ему выполнялось облучение единственного МЙБГ-позитивного очага, который определялся на момент завершения этапа индукционной терапии в области средней трети правой большеберцовой кости (суммарная очаговая доза (СОД) составила 21 Гр). В настоящее время пациент жив с достижением ПО. В 10/11 (91 %) случаях проведено облучение метастатических очагов, локализованных в костях (кости осевого скелета — 1/10, кости черепа — 4/10, кости добавочного скелета — 5/10), в 1/11 (9 %) — отдаленного ЛУ (надключичный слева).

Медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ составила 8 мес (разброс 7–10 мес). Анестезиологическое пособие при проведении ЛТ выполнялось у 7/11 (64 %) пациентов.

В 9/11 (82 %) случаях облучаемые метастатические очаги были МЙБГ-позитивными, у 2/11 (18 %) — не отмечалось накопления РФП: в одном случае это был пациент с метастатической формой НБ в области орбиты без первичного очага, во втором — сохранялся большой остаточный компонент после индукционного этапа ПХТ в области клиновидной кости по данным КТ/МРТ. Инициально метастатические очаги

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и объем терапии первой линии (начало)

Table 1. General characteristics of patients included in the study and the amount of first-line therapy (beginning)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%) Gender, n (%)	
женский female	5 (45)
мужской male	6 (55)
Возраст на момент постановки диагноза, мес The age at the time of diagnosis, months	
медиана median	31,9
интервал range	9,4–128,6
Локализация первичной опухоли, n (%) Localization of the primary tumor, n (%)	
надпочечник adrenal gland	7 (64)
забрюшинно внеоргано retroperitoneal	2 (18)
заднее средостение posterior mediastinum	1 (9)
без первичного очага without primary tumor	1 (9)
Статус гена MYCN, n (%) MYCN gene status, n (%)	
выявлена амплификация amplification detected	4 (36)
не выявлена амплификация no amplification detected	7 (64)
Статус 1p, n (%) Chromosome 1p status, n (%)	
делеция/дисбаланс deletion/imbalance	4 (36)
нет делеции/дисбаланса no deletion/imbalance	6 (55)
исследование не проводилось not studied	1 (9)
Статус 11q, n (%) Chromosome 11q status, n (%)	
делеция deletion	2 (18)
нет делеции no deletion	6 (55)
исследование не проводилось not studied	3 (27)
Стадия заболевания по INSS, n (%) INSS stage of the disease, n (%)	
4-я стадия stage 4	11 (100)
Количество метастатических компартментов, n Amount of metastatic compartments, n	
медиана median	2
разброс range	1–4
Локализация метастазов*, n (%) Topography of metastases*, n (%)	
КМ bone marrow	6 (55)
кости скелета bones of the skeleton	11 (100)
отдаленные лимфатические узлы (ЛУ) distant lymph nodes	2 (18)
печень liver	2 (18)
область орбиты orbit	2 (18)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и объем терапии первой линии (окончание)

Table 1. General characteristics of patients included in the study and the amount of first-line therapy (end)

Параметр Parameter	Значение Value
Терапия по модифицированному протоколу GPOH-NB2004, n (%) Therapy according to the modified GPOH-NB2004 protocol, n (%)	
этап индукционной терапии induction therapy	
стандартная индукционная терапия standard induction therapy	9 (82)
интенсификация индукционной терапии intensification of induction therapy	2 (18)
Объем лучшей хирургической резекции первичной опухоли, n (%) The extent of the best surgical resection of primary tumor, n (%)	
макроскопически радикальная macroscopically radical	5 (45,5)
макроскопически остаточная macroscopically residual	5 (45,5)
не проводилась** not done**	1 (9)
Ответ на индукционную терапию, n (%) Response to induction therapy, n (%)	
ЧО partial response	10 (91)
смешанный ответ (CO) mixed response	1 (9)
Оценка ответа с использованием Curie Score при проведении сцинтиграфии с ¹²³ I-МИБГ (после завершения этапа индукционной терапии), баллы Response assessment with ¹²³ I-MIBG scintigraphy by Curie Score (after completion of induction therapy), scores	
медиана median	1
разброс range	0–2
Высокодозная ПХТ и ауто-ТГСК, n (%) High-dose chemotherapy and auto-HSCT, n (%)	
проведена conducted	10 (91)
не проведена not conducted	1 (9)
¹³¹ I-МИБГ-терапия, n (%) ¹³¹ I-MIBG therapy, n (%)	
проведена conducted	3 (27)
не проведена not conducted	8 (73)

Примечание. * – больные могли иметь более одного метастатического компартмента; ** – пациент с метастатической формой без выявления очага первичной опухоли.

Note. * – patients could have had more than one metastatic compartment; ** – patient had metastatic disease without detection of a primary tumor.

Таблица 2. Особенности проведения ЛТ на метастатические очаги у первичных пациентов с НБ группы высокого риска

Table 2. Characteristics of radiotherapy to metastatic foci among newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст на момент проведения ЛТ, мес Age at the time of RT, months	
медиана median	32
разброс range	16–138
Объем ЛТ, n (%) Volume of RT, n (%)	
только метастатический очаг metastatic focus only	9 (82)
метастатический очаг и первичная опухоль metastatic focus and primary tumor	2 (18)
Анатомические зоны, n (%) Anatomical sites, n (%)	
кости скелета bones of the skeleton	10 (91)
кости черепа skull bones	4 (36,5)
кости периферического скелета peripheral skeleton bone	4 (36,5)
осевой скелет axial skeleton	2 (18)
Отдаленные ЛУ, n (%) Distant lymph nodes, n (%)	1 (9)
Дозовый режим, n (%) Dose regimen, n (%)	
СОД – 21 Гр (разовая очаговая доза (РОД) – 1,5 Гр) total dose – 21 Gy (fraction dose – 1,5 Gy)	7 (64)
СОД – 36 Гр (РОД – 1,8 Гр) total dose – 36 Gy (fraction dose – 1,8 Gy)	2 (18)
симульный интегрированный буст (SIB) СОД 21SIB – 36 Гр и 21SIB – 40 Гр (1,5–1,8 Гр) simultaneous integrated boost (SIB) 21SIB – 36 Gy and 21SIB – 40 Gy (1,5–1,8 Gy)	2 (18)

имели размеры $45 \times 40 \times 40$ мм ($V = 37$ см³) в первом случае и $41 \times 45 \times 42$ мм ($V = 40$ см³) во 2-м. На фоне ПХТ очаги сократились до $33 \times 28 \times 37$ мм ($V = 17$ см³) и $31 \times 36 \times 26$ мм ($V = 15$ см³) соответственно. Пациент без выявленного первичного очага был радикально прооперирован после этапа индукционной ПХТ. Решение о проведении ЛТ в конкретном случае было принято в связи с наличием у этого больного единственного метастатического очага как проявления НБ и отказом от проведения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК в связи с предшествующей тяжелой токсичностью лечения. У другого пациента на момент планирования и проведения ЛТ сохранялся очаг в клиновидной кости значимых размеров по данным КТ/МРТ без патологического накопления РФП при проведении скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ.

Также у 1 пациента на момент завершения индукционного этапа терапии при проведении контрольной скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ определялось 2 позитивных метастатических очага (в проекции 9-го

ребра и костей таза справа). При обсуждении данного случая на междисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ЛТ только на область МЙБГ-позитивного очага в 9-м ребре, так как накопление РФП в костях таза оценивалось как слабоинтенсивное, а при проведении МРТ визуализировалось мелкоочаговое диссеминированное поражение бедренных костей, костей таза, позвонков, без выявления четко очерченного крупного очага, что делало проведение ЛТ в данном случае нецелесообразным.

Таким образом, во всех случаях облучался только 1 метастатический очаг.

Для облучения большинства метастатических очагов у 7/11 (64 %) пациентов применялся режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до достижения СОД 21 Гр.

Также у 2/11 (18 %) больных использовался альтернативный режим облучения с РОД 1,8 Гр до СОД 36 Гр. В таком режиме проводили ЛТ на МЙБГ-позитивный очаг орбиты и МЙБГ-позитивный очаг в 9-м ребре. В анатомических участках, подверженных большему риску рецидивирования, производилась эскалация доз. По такому же принципу у 2/11 (18 %) пациентов применялась методика SIB. В 1 случае было проведено облучение области метастатического очага в кости основания черепа до СОД 21 Гр (РОД – 1,5 Гр) с применением SIB до СОД 36 Гр (РОД – 1,8 Гр) на область остаточной опухоли, активно накапливающей РФП (рис. 1).

У пациента без выявленного первичного очага ЛТ также проводилась с применением методики SIB. Производили облучение ложа удаленной опухоли левой орбиты с бустом на очаг левой височной области, визуализируемый при МРТ-исследовании, однако из-за отказа от высокодозной ХТ по причине органной токсичности и, учитывая наличие у этого больного единственного метастатического очага как проявления НБ, было принято решение об эскалации СОД до 40 Гр (рис. 2). Планарное распределение дозы у данного пациента представлено на рис. 3.

Отдаленные результаты терапии и прогноз

Медиана наблюдения за всеми больными от даты постановки диагноза составила 40 мес (разброс – 13–97 мес). У 5/11 (45 %) пациентов, включенных в исследование, было отмечено развитие рецидива/прогрессии заболевания (3/5 – метастатический характер и 2/5 – локальный). На момент проведения анализа данных (01.2024) 4/11 (36 %) погибли от прогрессии заболевания. Медиана времени от даты постановки диагноза до даты смерти составила 31,5 мес (разброс – 13–45 мес). Трехлетняя БРВ и ОВ составили 54 % и 80 % соответственно (рис. 4, 5).

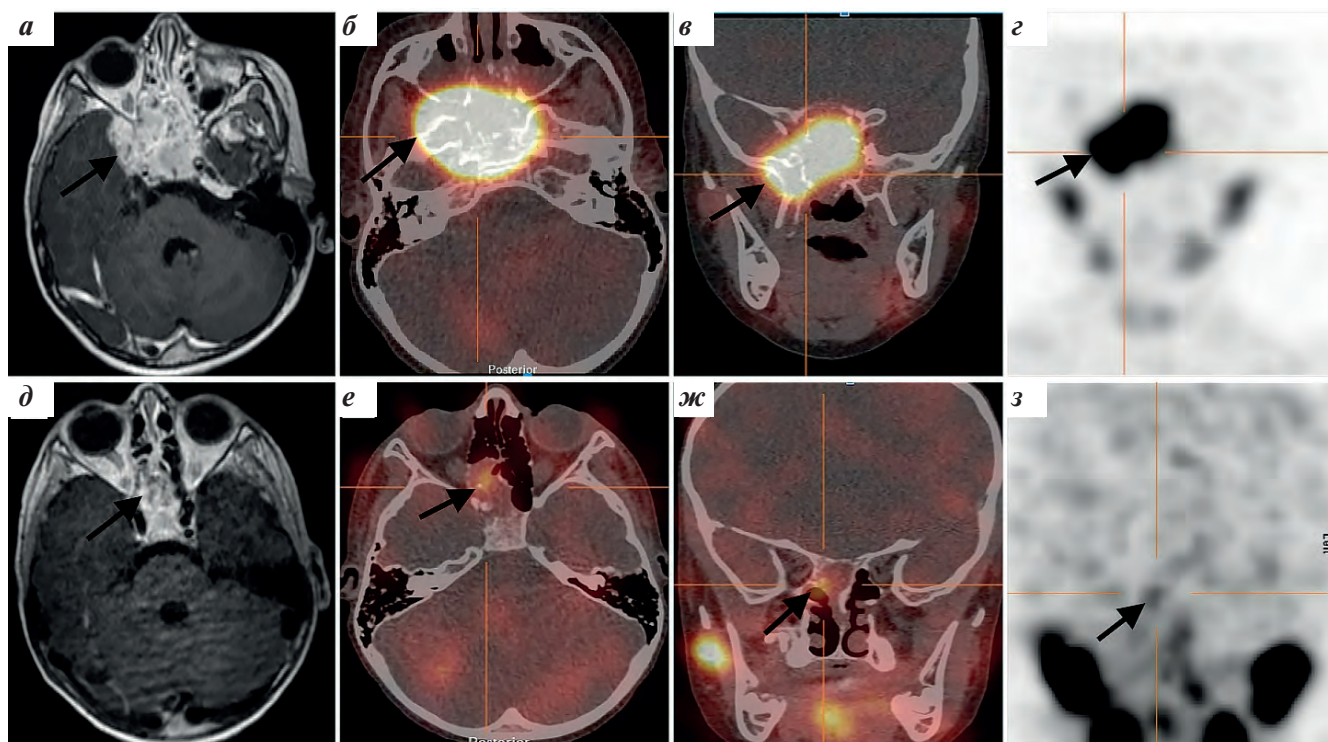


Рис. 1. Мальчик, 5 лет. Диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение КМ, костей основания черепа), амплификации гена MYCN, делеций 1p и 11q не выявлено. Группа высокого риска. МРТ T1-взвешенные изображения (ВИ) с контрастным усилением: инициальное (а) и после этапа индукционной ХТ (д); однофотонная эмиссионная КТ/КТ-совмещенные изображения: инициальное (б, в) и после индукционной ХТ (е, ж); ^{123}I -МЙБГ-томографические изображения: инициальное (г) и после индукционной ХТ (з)

Fig. 1. Boy, 5 years old. Diagnosis: NB of the right adrenal gland, stage 4 according to INSS (metastatic lesions of the bone marrow, bones of the skull base), MYCN-negative, 1p and 11q-negative. MRI contrast-enhanced T1-WI initial (a) and after induction chemotherapy (d); SPECT/computed tomography: initial (b, v) and after induction chemotherapy (e, ж); ^{123}I -mIBG tomographic imaging: initial (g) and after induction chemotherapy (z)

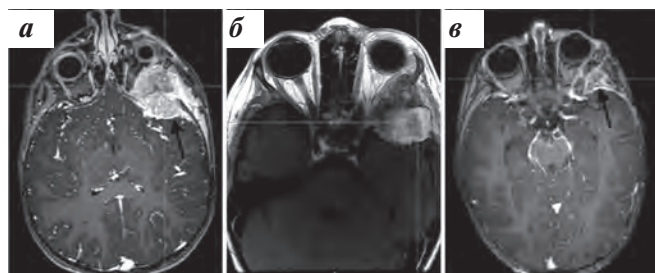


Рис. 2. Девочка, 4 года. Диагноз: НБ без выявленного первичного очага, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение области орбиты слева). Амплификации гена MYCN, делеций 1p и 11q не выявлено. МРТ T1-ВИ с контрастным усилением: а – инициальное исследование; б – после завершения этапа индукционной ПХТ; в – после хирургического удаления метастатического очага, на этапе планирования ЛТ

Fig. 2. Girl, 4 years old. Diagnosis: NB without detectable primary tumor, stage 4 according to INSS (metastatic lesions of the left orbital region), MYCN-negative, 1p and 11q-negative. MRI contrast-enhanced T1-WI: a – initially; б – after induction chemotherapy; в – after surgical removal of the metastatic focus, at the stage of RT planning

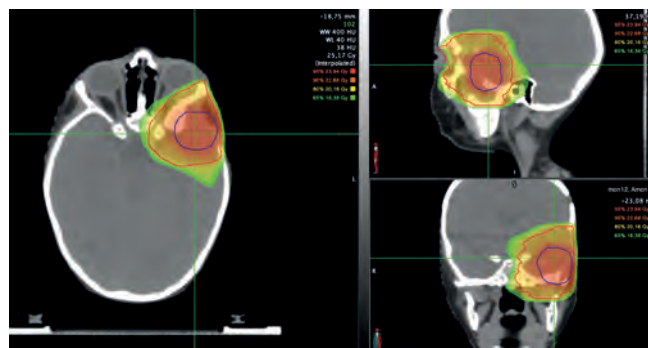


Рис. 3. Планарное распределение дозы у пациента, получившего ЛТ с помощью методики SIB, в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях. Синий контур – доза 40 Гр, красный контур – 21 Гр

Fig. 3. Planar dose distribution in a patient treated with SIB in axial, sagittal and frontal projections. The dark blue contour – a dose of 40 Gy, the red contour – 21 Gy

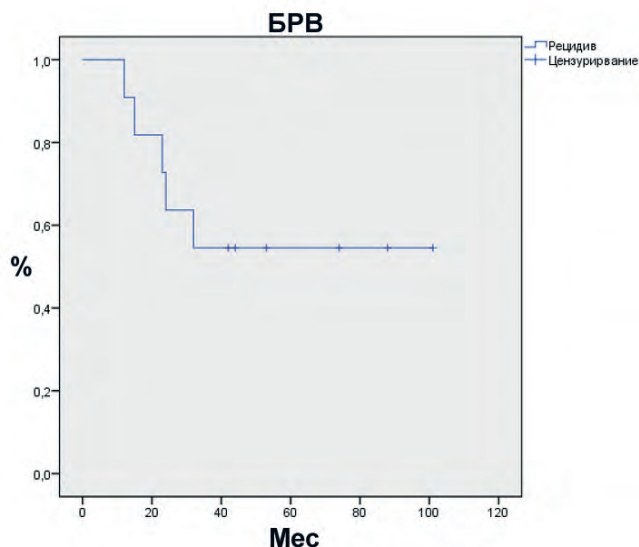


Рис. 4. БРВ пациентов, получивших ЛТ на метастатические очаги
Fig. 4. Relapse-free survival of patients who received RT to metastatic lesions

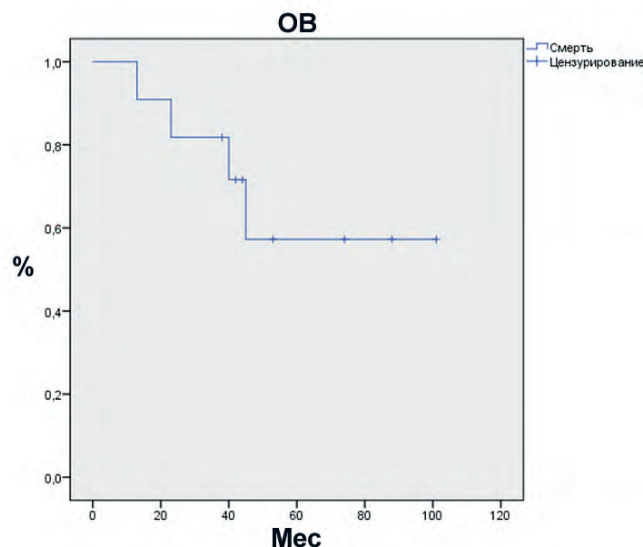


Рис. 5. ОВ пациентов, получивших ЛТ на метастатические очаги
Fig. 5. Overall survival of patients who received RT to metastatic lesions

При развитии рецидива/прогрессии заболевания у 4/5 больных появление нового метастатического очага не локализовалось в облученном поле. Рецидив в поле облучения метастаза произошел только в 1/5 случае через 24 мес от момента постановки диагноза. На рис. 6 представлено планарное распределение дозы у данного пациента, на рис. 7 – T1-ВИ МРТ, на котором определяется рецидив в поле облучения.

Обсуждение результатов и обзор литературы

Около половины пациентов с НБ на момент постановки диагноза имеют метастатические очаги. Наиболее частыми анатомическими зонами локализации метастазов являются кости скелета, КМ и ЛУ. Наличие отдаленных метастазов у пациентов с НБ используется не только как стратификационный маркер для определения стадии заболевания и группы риска, но и имеет прогностическое значение в группе высокого риска, обусловленное как определенной анатомической локализацией метастазов, так и ответом на индукционную ХТ [5, 22, 23]. Было продемонстрировано, что наличие метастатических очагов в легких, а также локализация очагов в костях черепа у пациентов с НБ группы высокого риска сопряжены с более низкими показателями выживаемости [24, 25].

Кроме того, было показано, что большинство метастатических рецидивов развивается в ранее существующих участках поражения, выявляемых при постановке первичного диагноза [9–11].

Основным терапевтическим методом элиминации метастазов при лечении пациентов с НБ группы высокого риска является системная ПХТ. В то же время в зарубежной литературе имеются единичные публикации, рассматривающие роль хирургической резекции при определенных локализациях метастатических очагов вне центральной нервной системы [26], однако данный подход используется крайне редко ввиду массивного метастатического распространения при постановке диагноза и преимущественного поражения костей скелета и КМ. В нашем исследовании

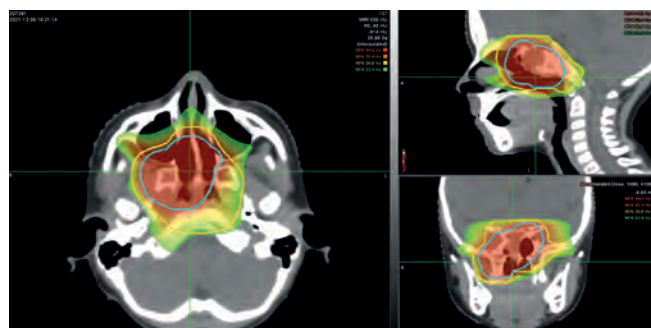


Рис. 6. Планарное распределение дозы у пациента, получившего ЛТ с помощью методики SIB, в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях. Голубой контур – доза 36 Гр, желтый контур – 21 Гр. У пациента произошел локальный рецидив в поле облучения

Fig. 6. Planar dose distribution in a patient treated with simultaneous integrated boost in axial, sagittal and frontal projections. The blue contour – a dose of 36 Gy, the yellow contour – 21 Gy. The patient had a local recurrence in the irradiation field

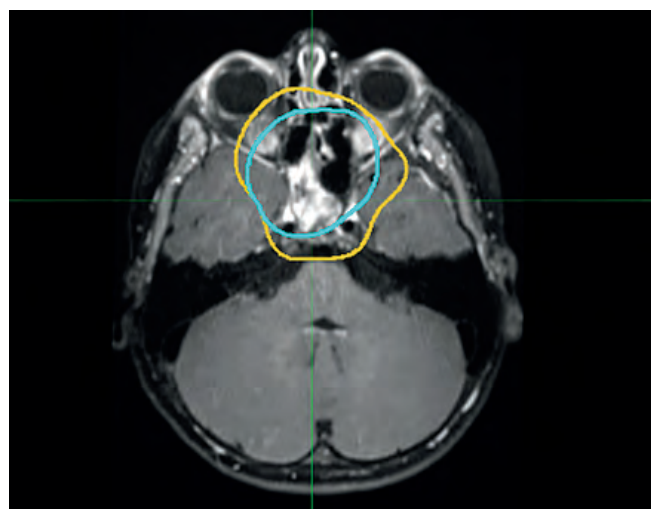


Рис. 7. МРТ T1-ВИ с контрастным усилением пациента с рецидивом в поле облучения. Мишень, обозначенная контуром, получила определенную дозу. Голубой контур – 36 Гр, желтый контур – 21 Гр

Fig. 7. MRI contrast-enhanced T1-WI of patient with relapse in the radiation field. The target indicated by the outline received the dose. The blue contour – 36 Gy, the yellow contour – 21 Gy

у пациента без первичного очага также было выполнено хирургическое удаление единственного метастатического очага в орбите.

Поскольку НБ является радиочувствительной опухолью, ЛТ широко применяется для лечения пациентов группы высокого риска [27].

Во всех терапевтических протоколах предусматривается облучение первичной опухоли с некоторым различием в определении показаний к ЛТ и выборе доз. При этом только в одном протоколе – американской Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) ANBL0532 – предусматривается облучение метастатических очагов, персистирующих после завершения этапа индукционной терапии (clinical trials.gov, NCT00567567).

Все вышесказанное подчеркивает важность обсуждения вопроса о роли ЛТ в облучении метастазов у пациентов с НБ группы высокого риска.

Представленные в зарубежной литературе работы, посвященные изучаемой теме, как правило, носят ретроспективный характер, с небольшим числом пациентов, включенных в исследование (самое большое исследование включает 159 человек [12]). Причем рекомендации и подходы к определению показаний к ЛТ различаются. Ряд исследователей приходят к выводу о необходимости облучения только МЙБГ-позитивных очагов, оставшихся после завершения этапа индукционной терапии, однако другие литературные данные свидетельствуют о проведении ЛТ на очаги как сохранившиеся после завершения этапа индукции, так и существовавшие при постановке диагноза [13, 14].

Одной из первых работ, посвященных облучению метастатических очагов при НБ, является статья, опубликованная в 1995 г. G.S. Sibley et al. [10]. ЛТ на метастазы проводилась дополнительно пациентам после высокодозной ХТ и тотального облучения тела, при этом в облученном поле рецидив был отмечен только в 1 из 10 случаев, против 6 из 28 участков, не подвергшихся облучению. Несмотря на то, что авторы не получили статистически значимых различий между группами, первый опыт свидетельствовал о том, что ЛТ может быть полезной при метастатической форме НБ [10].

В то же время систематический обзор по анализу роли ЛТ в облучении костных метастазов у пациентов с НБ группы высокого риска, опубликованный в 2023 г. K. Keshwani и et al. и включивший в анализ 11 исследований, не продемонстрировал убедительных доказательств положительного влияния на выживаемость проводимой на метастатические костные очаги ЛТ. Авторы подчеркивают, что не было ни одного рандомизированного исследования, оценивающего данный вид ЛТ, однако в ряде анализируемых работ был показан высокий уровень локального контроля над метастатическим заболеванием в облученном поле [13].

Наша работа также носит ретроспективный характер и включает небольшое число пациентов ($n = 11$).

В качестве критериев для проведения ЛТ в большинстве случаев мы выбрали сохранение единичного МЙБГ-позитивного метастатического очага после завершения этапа индукционной ПХТ. Так же как и в других публикациях, большая часть зон для ЛТ пришлось на кости скелета, при этом 4/11 больным облучали кости черепа как более неблагоприятную зону метастатического поражения. Для лечения большинства метастазов (7/11, 64 %) использовался режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до СОД 21 Гр. Несмотря на ограниченное число больных, наши данные показали хороший уровень контроля над метастатическим заболеванием в облученном поле, только в 1 случае развился рецидив в зоне проведения ЛТ, в области очага клиновидной кости.

Поскольку пациенты в нашем исследовании получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-NB2004 и, учитывая то, что в рамках оригинального немецкого протокола предусматривается облучение только первичной опухоли, интересной является работа D. Jazmati et al., опубликованная в 2020 г. [14], в которой анализировались больные, лечившиеся в рамках протокола GPOH. Восемнадцать пациентов группы высокого риска получили ЛТ на метастатические костные очаги (кости черепа ($n = 7$), конечностей ($n = 10$), позвоночник ($n = 5$), ребра ($n = 2$)). Решение об облучении принималось индивидуально, критериями для определения показаний являлись наличие МЙБГ-позитивных очагов или нерегрессирующие очаги к моменту проведения ЛТ, а также локализация метастазов в критических анатомических зонах. Медиана СОД при проведении ЛТ составила 36 Гр, количество облучаемых очагов варьировало от 1 до 3, части пациентов (2/18) облучение метастазов проводилось параллельно с облучением первичной опухоли. Пятилетняя выживаемость без локальной (в зоне облучения) прогрессии у больных, получивших ЛТ, составила 51,4 % при медиане наблюдения 149 мес. У 9/18 пациентов рецидив развился в облученном поле (у 5/9 – в комбинации с другими остеомиеллярными очагами, у 4/5 – только в зоне облучения). При этом не было отмечено ранней и поздней токсичности, в том числе в отношении развития вторичных злокачественных опухолей после ЛТ. Авторы подчеркивают, что на сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих пользу облучения метастатических очагов у пациентов с НБ группы высокого риска в процессе проведения терапии первой линии. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, и до достижения консенсуса в отношении ЛТ на метастазы, решение об облучении метастатических очагов должно приниматься на междисциплинарном консилиуме с учетом всех рисков и с обязательным проведением референса планов ЛТ [14].

Текущая стратегия GPOH (NB2017) также предусматривает облучение только первичной опухоли, оставшейся после завершения индукционной ПХТ

и хирургической резекции, и отдельно не прописывает тактику ведения в отношении облучения метастатических очагов [28].

В то же время неудачи в лечении первичных пациентов с НБ, получивших ЛТ на метастатические очаги, могут быть связаны с разными факторами. S. Kandula et al. подчеркивают, что данное неблагоприятное событие может быть обусловлено выбором дозы для ЛТ по аналогии с облучением первичной опухоли или анатомической локализацией метастазов [29]. Так, в их работе рецидив в облученном метастатическом поле развился в 23 % случаев, при этом при облучении костей черепа рецидив обнаруживали чаще (67 % против 10 % по сравнению с локализацией метастазов в других местах). Авторы подчеркивают, что ЛТ на метастатические очаги должна проводиться при тщательном соблюдении полного объема системной терапии, особенно для пациентов с распространенным метастатическим процессом.

Более агрессивный подход, в том числе с применением ЛТ, рекомендуется в отношении некоторых анатомических зон метастатических очагов, что было продемонстрировано при локализации метастазов в костях черепа в работе D. Sangthawan et al. [11].

Несмотря на представленные литературные данные, остается открытым вопрос о показаниях к ЛТ на метастатические очаги у пациентов с НБ группы высокого риска в первой линии терапии. Необходимо ли проводить ЛТ на зону первичной локализации (до начала ПХТ) метастазов или, учитывая значительное распространение опухолевого процесса в дебюте заболевания, только на очаги, оставшиеся после завершения индукционной ХТ?

В работе S.M. Bradfield et al. облучению подвергались все метастатические очаги, выявляемые при постановке диагноза с помощью доступных методов визуализации, — сцинтиграфии с технецием, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, КТ. Для метастатических очагов в костях скелета, которые показали ПО после индукционной ПХТ, была выбрана доза 21 Гр, а на резидуальные мягкотканые метастатические очаги, определяемые после завершения индукционного этапа лечения, дополнительно подводилось 9 Гр [16]. В случае инициального выявления массивного метастатического поражения костей скелета, когда все зоны не могли быть подвергнуты ЛТ, производилось облучение исключительно тех зон, которые накапливали МЙБГ после завершения индукционной терапии. Рецидив в облученном поле развился только у 1 из 21 пациента, включенных в исследование. Однако авторы отмечают развитие миелосупрессии и потребность в гемотранфузионной терапии при облучении большого количества костных метастазов, что еще раз подчеркивает важность определения показаний для ЛТ на метастатические очаги.

Другие исследователи (A. Mazloom et al., 2014 г.) облучали не более 3 костных метастатических очагов,

сохраняющихся к моменту завершения индукционной терапии [17]. Если у пациента определялось большее количество метастазов, ЛТ проводилась только на 3 наиболее активных очага. Пятилетний уровень локального контроля над метастатическими очагами составил 74 %.

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных данных о положительном влиянии облучения метастазов на БСВ и ОВ пациентов с НБ группы высокого риска и скептические настроения в отношении необходимости проведения рандомизированных исследований в этой области [30], в большинстве опубликованных работ продемонстрировано улучшение локального контроля над метастазами при проведении ЛТ.

В настоящее время в протоколах лечения других детских опухолей (рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, нефробластомы) рекомендуется облучение, по крайней мере, ограниченного количества метастатических очагов. Положительное влияние ЛТ на показатели выживаемости при облучении взрослых пациентов с различными видами злокачественных опухолей и олигометастатическим заболеванием было продемонстрировано в работе N. Salim et al. [31].

Обобщая все вышесказанное, для пациентов с НБ группы высокого риска при сохранении единичных метаболически активных метастатических очагов после завершения интенсивной индукционной ПХТ в индивидуальном порядке может быть рассмотрено проведение ЛТ с учетом анатомического расположения метастазов и риска развития побочных эффектов. Возможно, при локализации метастатических очагов в костях черепа и у пациентов с олигометастатическим заболеванием (наличие < 3 метастазов) при первичной постановке диагноза показания к ЛТ могут быть расширены вне зависимости от ответа на индукционную терапию.

В то же время на современном этапе при широком внедрении иммунотерапии GD2-направленными МАТ и молекулярно-направленной терапии роль ЛТ может быть пересмотрена в пользу снижения дозового режима и ограничения показаний.

Заключение

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод, что применение дистанционной ЛТ у пациентов с НБ группы высокого риска на метастатические очаги в стандартных дозах 21–36 Гр способно положительно повлиять на локальный контроль и значительно снизить риск развития рецидива в этой области. Из-за небольшой выборки больных мы не можем говорить о статистической значимости полученных данных. Для оценки влияния облучения метастатических очагов на отдаленный прогноз необходимы дополнительные проспективные исследования на больших выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Klingebiel T., Berthold F. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC cancer*. 2011;11:21. doi: 10.1186/1471-2407-11-21.
- Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Казакова А.Н., Земцова Л.В., Друй А.Е., Ядгаров М.Я., Терещенко Г.В., Щербakov А.П., Ликарь Ю.Н., Сухов М.Н., Грачев Н.С., Ахаладзе Д.Г., Масчан М.А., Нечеснюк А.В., Пшонкин А.В., Курникова Е.Е., Скоробогатова Е.В., Хачатрян Л.А., Фомин Д.К., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2023;22(2):65–91. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91. [Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Teleshova M.V., Konovalov D.M., Roshchin V.Yu., Kazakova A.N., Zemtsova L.V., Druy A.E., Yadgarov M.Ya., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Sukhov M.N., Grachev N.S., Akhaladze D.G., Maschan M.A., Nechesnyuk A.V., Pshonkin A.V., Kurnikova E.E., Skorobogatova E.V., Khachatryan L.A., Fomin D.K., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(2):65–91. (In Russ.)].
- Matthay K.K., Edeline V., Lumbroso J., Tanguy M.L., Asselain B., Zucker J.M., Valteau-Couanet D., Hartmann O., Michon J. Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2486–91. doi: 10.1200/JCO.2003.09.122.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(2):141–56. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yadgarov M.Ya. The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(2):141–56. (In Russ.)].
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куца П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):129–40. (In Russ.)].
- Zhao Q., Liu Y., Zhang Y., Meng L., Wei J., Wang B., Xin Y., Dong L., Jiang X. Role and toxicity of radiation therapy in neuroblastoma patients: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;149:102924. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102924.
- Rich D.C., Corpron C.A., Smith M.B., Black C.T., Lally K.P., Andrassy R.J. Second malignant neoplasms in children after treatment of soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surg*. 1997;32(2):369–72. doi: 10.1016/S0022-3468(97)90213-X.
- Polishchuk A.L., Li R., Hill-Kayser C., Little A., Hawkins R.A., Hamilton J., Lau M., Tran H.C., Strahlendorf C., Lemons R.S., Weinberg V., Matthay K.K., Du Bois S.G., Marcus K.J., Bagatell R., Haas-Kogan D.A. Likelihood of bone recurrence in prior sites of metastasis in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):839–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.004.
- Sibley G.S., Mundt A.J., Goldman S., Nachman J., Reft C., Weichselbaum R.R., Hallahan D.E., Johnson L. Patterns of failure following total body irradiation and bone marrow transplantation with or without a radiotherapy boost for advanced neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):1127–35. doi: 10.1016/0360-3016(95)00011-m.
- Sanghawan D., DesRosiers P.M., Randall M.E., Robertson K., Goebel S., Fallon R. Relapse in the skull after myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(1):23–30. doi: 10.1080/08880010390158504.
- Casey D.L., Pitter K.L., Kushner B.H., Cheung N.-K. V., Modak S., LaQuaglia M.P., Wolden S.L. Radiation therapy to sites of metastatic disease as part of consolidation in high-risk neuroblastoma: can long-term control be achieved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1204–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.008.
- Keshwani K., Boterberg T., Dieckmann K., Janssens G.O., Laprie A., Timmermann B., Gaze M.N. Radical skeletal metastatic site irradiation in high-risk neuroblastoma: systematic review and proposal for a randomised trial: a report from the SIOPEN Radiotherapy Committee. *J Cancer Metastasis Treat*. 2023;9(1). doi: 10.20517/2394-4722.2022.32.
- Jazmati D., Butzer S., Hero B., Doyen J., Khalil D.A., Steinmeier T., Schleithoff S.S., Eggert A., Simon T., Timmermann B. Long-term follow-up of children with neuroblastoma receiving radiotherapy to metastatic lesions within the German Neuroblastoma Trials NB97 and NB 2004. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2021;197:683–9. doi: 10.1007/s00066-020-01718-5.
- Kandula S., Prabhu R.S., Nanda R., Switchenko J. M., Cash T., Qayed M., Katzenstein H., Esiashevili N. Outcomes after radiation therapy to metastatic sites in patients with stage 4 neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(3):175–80. doi: 10.1097/MPH.0000000000000264.
- Bradfield S.M., Douglas J.D., Hawkins D.S., Sanders J.E., Park J.R. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 2004;100(6):1268–75. doi: 10.1002/cncr.20091.
- Mazloom A., Louis C.U., Nuchtern J., Kim E., Russell H., Allen-Rhoades W., Krance R., Paulino A.C. Radiation therapy to the primary and postinduction chemotherapy MIBG-avid sites in high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):858–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.019.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P., Bernardi B., De Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., Villablanca J.G., Maris J.M., Park J.R., Cohn S.L., McGrady P., Matthay K.K. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med*. 2013;54(4):541–8. doi: 10.2967/jnumed.112.112334.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C.,

- Kremens B., Krug B., Leuschner I., Schmidt M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., Schweinitz von D., Schilling F.H., Theissen J., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
21. Шаманская Т.В., Пападакис В., Уталиева Д.Т., Николаев Г.В., Зацаринная О.С., Андреева Н.А., Кубиров М.С., Якупова М.Г., Рабаева Л.Л., Литвинов Д.В., Качанов Д.Ю. Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2024;11(3):11–21. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-11-21. [Shamanskaya T.V., Papadakis V., Utalieva D.T., Nikolaev G.V., Zaccarinnaya O.S., Andreeva N.A., Kubirov M.S., Yakupova M.G., Rabaeva L.L., Litvinov D.V., Kachanov D.Yu. Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2024;11(3):11–21. (In Russ.)].
 22. Schmidt M., Simon T., Hero B., Schicha H., Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with ¹²³I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma > 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer.* 2008;44(11):1552–8. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.013.
 23. Ladenstein R., Lambert B., Pötschger U., Castellani M.-R., Lewington V., Bar-Sever Z., Oudoux A., Śliwińska A., Taborska K., Biassoni L., Yanik G., Naranjo A., Parisi M., Shulkin B., Nadel H., Gelfand M., Matthay K., Park J., Kreissman S., Valteau-Couanet D., Boubaker A. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(2):292–305. doi: 10.1007/s00259-017-3829-7.
 24. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Лихоткина В.И., Терещенко Г.В., Терновская Е.С., Щербак А.П., Ликарь Ю.Н., Рошин В.Ю., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Варфоломеева С.Р. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(2):92–102. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Lihotkina V.I., Tereschenko G.V., Ternovaya E.S., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Roschin V.Yu., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Varfolomeeva S.R. Lung metastases in childhood neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(2):92–102. (In Russ.)].
 25. Harreld J.H., Bratton E.M., Federico S.M., Li X., Grover W., Li Y., Kerr N.C., Wilson M.W., Hoehn M.E. Orbital metastasis is associated with decreased survival in stage M neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(4):627–33. doi: 10.1002/pbc.25847.
 26. Scherer S., Mayer B.F.B., Dietzel M., Esser M., Warmann S.W., Lang P., Schuhmann M.U., Schmidt A., Fuchs J. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma metastases at rare sites. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(14):12913–21. doi: 10.1007/s00432-023-05147-6.
 27. Wheldon T.E., O'Donoghue J., Gregor A., Livingstone A., Wilson L. Radiobiological considerations in the treatment of neuroblastoma by total body irradiation. *Radiother Oncol.* 1986;6(4):317–26. doi: 10.1016/S0167-8140(86)80199-2.
 28. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., Schweinitz von D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic tumors. *Klinische Pädiatrie.* 2017;229(03):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
 29. Kandula S., Prabhu R.S., Nanda R., Switchenko J.M., Cash T., Qayed M., Katzenstein H., Esiashvili N. Outcomes after radiation therapy to metastatic sites in patients with stage 4 neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):175–80. doi:10.1097/MPH.0000000000000264.
 30. Rossillon L., Edeline V., Agrigoroaie L., Pasqualini C., Berlanga P., Bolle S., Valteau-Couanet D. Rationale for irradiation of persisting oligo-skeletal metastases to improve survival of metastatic neuroblastoma patients with a poor response to chemotherapy: A retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(1):e31350. doi: 10.1002/pbc.31350.
 31. Salim N., Tumanova K., Popodko A., Libson E. Second Chance for Cure: Stereotactic Ablative Radiotherapy in Oligometastatic Disease. *JCO Glob Oncol.* 2024;10:e2300275. doi: 10.1200/GO.23.00275.

Статья поступила в редакцию: 27.01.2025. Принята в печать: 12.02.2025.

Article was received by the editorial staff: 27.01.2025. Accepted for publication: 12.02.2025.

Способ оценки эффекта противоопухолевого лечения по индексу лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных лимфомой Ходжкина

Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, Д.А. Джавадов¹, Ю.Ю. Козель¹, В.В. Дмитриева¹, О.В. Козюк¹, Д.Ю. Юрченко¹, О.П. Поповян¹, А.В. Снежко¹, К.С. Асланян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Стрелковой Дивизии, 14

Контактные данные: Даниил Арифович Джавадов dda.onco@yandex.ru

Актуальность. Современные успехи риск-адаптированной химиотерапии позволяют достигнуть многолетней общей выживаемости у 97,7 % детей с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) даже при распространенных стадиях заболевания. Тем не менее рецидивы и рефрактерное течение кЛХ отмечены в 10 % случаев. В связи с этим продолжается поиск дополнительных факторов прогноза течения ЛХ.

Цель исследования — оценить значимость применения индекса лейкоцитарного соотношения для оценки эффективности противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных кЛХ.

Материалы и методы. В исследование были включены дети обоих полов (22 мальчика и 18 девочек) с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом кЛХ. До лечения и после каждого курса химиотерапии определяли показатели общего анализа крови с последующим подсчетом лейкоцитарного соотношения по формуле: абсолютное количество нейтрофилов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов. В качестве показателей нормы использовали результаты исследования значения лейкоцитарного соотношения 40 условно здоровых детей пубертатного возраста в равном половом числе. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. У всех больных детей значения лейкоцитарного соотношения превышали показатели условно здоровых детей от 2,4 до 4,4 раза, при этом наблюдалось возрастание значения лейкоцитарного соотношения в 1,7 раза у пациентов с распространенными (III, IV) стадиями опухолевого процесса в сравнении со II стадией. Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей обоих полов с ЛХ с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии до лечения продемонстрировал повышение значения лейкоцитарного соотношения в 3,5 раза у мальчиков и в 4,1 раза у девочек. На всех этапах лечения с 1-го по 6-й курсы выявлено статистически значимое снижение изученного показателя по сравнению со значением показателя до лечения у мальчиков в среднем в 3,6 раза, а у девочек в среднем в 4,3 раза. Показатель был в пределах референсных значений нормы. Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с рефрактерным и прогрессирующим течением кЛХ (4 мальчика и 3 девочки) выявил, что до лечения в сравнении с нормой среднее значение было выше в 2,6 раза у мальчиков, в 4,2 раза у девочек. В сравнении с инициальными показателями значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с кЛХ и достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии полученные данные статистически незначимы. Проанализировав значения лейкоцитарного соотношения после каждого курса полихимиотерапевтического лечения, мы выяснили, что показатель статистически значимо повышался после тех курсов, на которых клинически и диагностически (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ) выявлялись рефрактерное течение или прогрессия заболевания. Показатель лейкоцитарного соотношения реагировал изменением значения в зависимости от эффекта последующих линий терапии.

Заключение. Помимо объективных инструментально-лабораторных методов оценки эффективности специализированной терапии (ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, биопсия остаточного новообразования) в качестве дополнительного способа у детей пубертатного возраста с кЛХ возможно также использование индекса лейкоцитарного соотношения по результатам общего анализа крови, что позволяет косвенно судить об эффективности проводимой терапии и своевременно выявлять рефрактерное течение или прогрессирование кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, нейтрофилы, лимфоциты, лейкоцитарный индекс

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Юрченко Д.Ю., Поповян О.П., Снежко А.В., Асланян К.С. Способ оценки эффекта противоопухолевого лечения по индексу лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных лимфомой Ходжкина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):39–47.

Информация об авторах

Е.М. Франциянц: д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке НМИЦ онкологии, e-mail: super.gormon@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-код: 9427-9928, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

В.А. Бандовкина: д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: valeriyana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN-код: 8806-2641, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Д.А. Джавадов: аспирант, врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: dda.onco@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>, SPIN-код: 6807-8767

Ю.Ю. Козель: д.м.н., профессор, заведующая отделениями детской онкологии № 1 и № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: loronco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-код: 6923-7360
 В.В. Дмитриева: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-код: 4416-7947
 О.В. Козюк: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-код: 1962-1920
 Д.Ю. Юрченко: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-код: 8008-0113
 О.П. Поповян: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-код: 5191-3429
 А.В. Снежко: д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN-код: 2913-3744
 К.С. Асланиян: к.м.н., директор Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ, e-mail: dogcroat@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Вклад авторов

Е.М. Франциянц: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии статьи

В.А. Бандовкина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания
 Д.А. Джавадов: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Ю.Ю. Козель: утверждение дизайна статьи, анализ научной работы, анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

В.В. Дмитриева, О.В. Козюк, Д.Ю. Юрченко, О.П. Поповян, А.В. Снежко, К.С. Асланиян: анализ научного материала, научная редакция статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части статьи.

Method for assessing the effect of antitumor treatment using the leukocyte ratio index in pubertal children with Hodgkin's lymphoma

E.M. Frantsiyants¹, V.A. Bandovkina¹, D.A. Dzhabadov¹, Yu. Yu. Kozel¹, V.V. Dmitrieva¹, O.V. Kozyuk¹, D. Yu. Yurchenko¹, O.P. Popovyan¹, A.V. Snezhko¹, K.S. Aslanyan²

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital; 14 Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Relevance. Modern advances in risk-adapted chemotherapy allow achieving long-term overall survival in 97.7 % of children with classical Hodgkin lymphoma (cHL), even at widespread stages of the disease. However, relapses and refractory course of cHL are noted in 10 % of cases. In this regard, the search for additional prognostic factors for the course of HL continues.

The aim of the study – to evaluate the significance of using the leukocyte ratio index to assess the effectiveness of antitumor treatment in pubertal children with cHL.

Materials and methods. The study included children of both genders (22 boys and 18 girls) with a morphoimmunohistochemically confirmed diagnosis of cHL. Before treatment and after each course of chemotherapy, the general blood test parameters were determined with subsequent calculation of the leukocyte ratio using the formula: the absolute number of neutrophils was divided by the absolute number of lymphocytes. The results of the study of the leukocyte ratio of 40 conditionally healthy pubertal children in equal sex numbers were used as normal indicators. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. In all children with cHL, the leukocyte ratio values exceeded the values of conditionally healthy children from 2.4 to 4.4 times, while there was an increase in the leukocyte ratio by 1.7 times in children with advanced (III, IV) stages of the tumor process compared to stage II. Retrospective analysis of the leukocyte ratio values in children of both genders with HL with remission achieved due to the first line of therapy before treatment demonstrated an increase in the leukocyte ratio by 3.5 times in boys and 4.1 times in girls. At all stages of treatment from the 1st to the 6th course, a statistically significant decrease in the studied indicator was revealed compared to the value of the indicator before treatment in boys by an average of 3.6 times, and in girls by an average of 4.3 times. The indicator was within the reference values of the norm. Retrospective analysis of the leukocyte ratio values in adolescent children with refractory and progressive cHL (4 boys and 3 girls) revealed that before treatment, compared to the norm, the average value was 2.6 times higher in boys and 4.2 times higher in girls. Compared with the initial values of the leukocyte ratio in adolescent children with cHL and remission achieved due to the first line of therapy, the data obtained are statistically insignificant. Having analyzed the leukocyte ratio values after each course of polychemotherapy for each patient in particular, it turned out that the indicator statistically significantly increased after those courses in which refractory course or progression of the disease was detected clinically and diagnostically (ultrasound examination, CT, PET/CT). The leukocyte ratio indicator responded by changing the value depending on the effect of subsequent lines of therapy.

Conclusions. In addition to objective instrumental and laboratory methods for assessing the effectiveness of specialized therapy (PET/CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, biopsy of the residual neoplasm), as an additional method for assessing the effectiveness of antitumor therapy in pubertal children with cHL, it is also possible to use the leukocyte ratio index based on the results of a complete blood count, which allows indirectly judging the effectiveness of the therapy and timely detection of refractory course or progression of cHL.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, neutrophils, lymphocytes, leukocyte index

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Dzhavadov D.A., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozyuk O.V., Yurchenko D.Yu., Popovyan O.P., Snezhko A.V., Aslanyan K.S. Method for assessing the effect of antitumor treatment using the leukocyte ratio index in pubertal children with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):39–47.

Information about the authors

E.M. Frantsiyants: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-code: 9427-9928, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018
V.A. Bandovkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerryana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN-code: 8806-2641, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

D.A. Dzhavadov: Postgraduate Student, Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dda.onco@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>, SPIN-code: 6807-8767

Yu.Yu. Kozel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Departments of Pediatric Oncology No. 1 and No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: laronco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-code: 6923-7360

V.V. Dmitrieva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-code: 4416-7947

O.V. Kozyuk: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-code: 1962-1920

D.Yu. Yurchenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-code: 8008-0113

O.P. Popovyan: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-code: 5191-3429

A.V. Snezhko: Dr. of Sci. (Med.), Surgeon Department of Abdominal Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN-code: 2913-3744

K.S. Aslanyan: Cand. of Sci. (Med.), Director of the Center for Children's Oncology and Hematology at the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: dogcrost@qaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Authors' contributions

E.M. Frantsiyants: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the article

V.A. Bandovkina: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

D.A. Dzhavadov: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Yu.Yu. Kozel: approval of the article design, analysis of the scientific work, analysis of the data obtained, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk, D.Yu. Yurchenko, O.P. Popovyan, A.V. Snezhko, K.S. Aslanyan: analysis of scientific material, scientific editing of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

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

Современные успехи риск-адаптированной химиотерапии (ХТ) позволяют достигнуть многолетней общей выживаемости (ОВ) у 97,7 % детей с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) даже при распространенных стадиях заболевания [1]. Одним из эффективных критериев оценки противоопухолевого ответа является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [2]. Тем не менее рецидивы и рефрактерное течение кЛХ отмечены в 10 % случаев [3]. В связи с этим продолжается поиск дополнительных факторов прогноза течения ЛХ.

Более 95 % клеток в микроокружении ЛХ являются реактивными, к ним относятся эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки. Именно микроокружение в конечном итоге обеспечивает выживание, пролиферацию и уклонение от противоопухолевого иммунитета ЛХ [4, 5]. Нейтрофилы составляют примерно 40–70 % всех лейкоцитов и одними из первых отвечают на специфическое и неспецифическое воспаление. Продолжительность их жизни составляет от 5 до 135 ч.

Продолжительность жизни лимфоцитов – 8–14 дней, они отвечают за клеточно-опосредованный и цитотоксический адаптивный иммунитет. Лейкоцитарное соотношение (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) отражает динамическую взаимосвязь между врожденным (нейтрофилами) и адаптивным клеточным иммунным ответом (лимфоцитами). По различным литературным данным и оценкам у условно здоровых людей NLR варьирует от 1,0 до 3,0 у. е. [6–8].

Впервые NLR был описан как маркер системного воспаления у критически тяжелых больных в онкологическом институте Святой Елизаветы в Братиславе [9]. Далее ряд исследований показал значение индекса NLR как маркера течения заболевания у больных с солидными опухолями. Так, было выявлено, что повышенный показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам связан с коротким периодом ОВ и бессобытийной выживаемости при немелкоклеточном раке легкого [10]; с плохим клиническим прогнозом при колоректальном раке [11]; была обнаружена корреляция индекса NLR с ОВ и бессобытийной выживаемостью у больных раком шейки матки, получавших химиолучевую терапию [12]. M. Marchioni et al. указывают на связь высокого значения индекса NLR

у больных уротелиальным раком мочевого пузыря с худшими ОВ и безрецидивной выживаемостью [13]. Существуют данные о возможности использования индекса NLR как маркера раннего рецидива у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой [14], а также наличии прямой связи высоких значений NLR с распространенностью ЛХ у взрослых пациентов [15]. Высокий показатель NLR ($\geq 4,3$) является независимым неблагоприятным прогностическим фактором ОВ у пациентов с ЛХ [16].

В детской онкологии у пациентов с нейробластомой отмечено, что показатели выживаемости выше при низких значениях NLR [17]. При гепатобластомах высокий показатель NLR являлся неблагоприятным прогностическим фактором [18]. При остеосаркоме у детей показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам является маркером, ассоциированным с выживаемостью пациентов [19]. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам может быть связано с тяжелым проявлением заболевания и В-симптомами при ЛХ у детей [20, 21]. Кроме того, было установлено, что дети с гистологически подтвержденной лимфомой имеют более высокий показатель NLR в сравнении с реактивными лимфаденопатиями [22].

Цель исследования — оценить значимость применения индекса NLR для оценки эффективности противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных КЛХ.

Материалы и методы

В исследование были включены дети ($n = 40$) обоих полов (22 мальчика и 18 девочек) пубертатного возраста с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом КЛХ II, III и IV стадий, получавшие лечение в отделении детской онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО ОДКБ в период с 2020 по 2024 г. Родителями или законными представителями пациентов было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста составила 13,65 года (от 11 до 17 лет). Среднее время от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составляло 33 дня. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. больные КЛХ распределились следующим образом: нодулярный склероз — 55 % ($n = 22$), смешанноклеточный — 20 % ($n = 8$), лимфоидное преобладание — 12,5 % ($n = 5$), лимфоидное истощение — 12,5 % ($n = 5$). Наличие В-симптомов — 65 % ($n = 26$), их отсутствие — 35 % ($n = 14$). По группам риска больные разделились следующим образом: терапевтическая группа 2 (TG-2) — 12, терапевтическая группа 3 (TG-3) — 28. Первая линия терапии проводилась по протоколу Euro-Net PHL, 2-я линия — высокодозными курсами по схеме ICE, 3-я линия — иммунотерапевтическими препаратами в моно- и комбинированном режиме (ниволумаб,

брентуксимаб ведотин, бендамустин) [23]. Полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ после инициального курса (ОЕРА № 2) был отмечен у 25 % пациентов ($n = 10$). Ремиссия на 1-й линии терапии достигнута в 82,5 % ($n = 33$), за счет 2-й линии терапии — в 10 % ($n = 4$) и за счет 3-й линии терапии — в 7,5 % случаев ($n = 3$).

У больных КЛХ до лечения и после каждого курса ХТ определяли показатели общего анализа крови (ОАК) с подсчетом абсолютных значений количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов с последующим вычислением лейкоцитарного соотношения по формуле: абсолютное количество нейтрофилов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

В контрольную группу включены результаты ОАК условно здоровых детей ($n = 40$) в возрасте от 11 до 17 лет (средний возраст — 15,25 года) в равном половом соотношении.

Результаты и их обсуждение

Расчет лейкоцитарного соотношения у здоровых детей пубертатного возраста показал, что среднее значение индекса NLR у здоровых мальчиков составило $1,49 \pm 0,08$ (от 1,1 до 2,03) у. е., у здоровых девочек — $1,59 \pm 0,13$ (от 1,0 до 2,4) у. е. Полученные данные приняты как референсные значения нормы. Следует отметить, что средние показатели нормы у здоровых мальчиков и девочек не имели значимых отличий. Далее были проанализированы значения лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных КЛХ, в зависимости от стадии опухолевого процесса (табл. 1).

Таблица 1. Показатели индекса NLR у детей пубертатного возраста, больных ЛХ, до лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса
Table 1. NLR index values in pubertal children with HL before treatment depending on the stage of the tumor process

Стадия Stage	Пациенты, абс. число (%) Patients, abs. number (%)	NLR, у. е.
II	18 (45)	$3,74 \pm 0,24^1$
III	8 (20)	$6,21 \pm 1,41^{1,2}$
IV	14 (35)	$6,74 \pm 1,1^{1,2}$
Норма Norm	40 (100)	$1,54 \pm 0,07$

Примечание. Значимые отличия по сравнению: ¹ — с нормой, показатели здоровых детей; ² — с показателями II стадии процесса ($p < 0,05$).

Note. Significant differences in comparison: ¹ — with the norm, indicators of healthy children; ² — with indicators of stage II of the process ($p < 0.05$).

Оказалось, что у всех больных детей значение NLR превышало показатели здоровых детей от 2,4 до 4,4 раза, при этом у пациентов со II стадией значение NLR было значимо в среднем в 1,75 раза ниже, чем у детей с III и IV стадиями ЛХ. Наличие В-симптомов статистически значимо не изменяло значение индекса NLR.

Ретроспективный анализ показал, что из всех детей ($n = 40$), больных ЛХ, ремиссии после 1-й линии противоопухолевой терапии достигли 45 % мальчиков ($n = 18$) и 37,5 % девочек ($n = 15$) — они составили 1-ю группу. Во 2-ю группу включили 4 мальчиков и 3 девочек, у которых после разных курсов 1-й линии ХТ было выявлено рефрактерное течение или прогрессия заболевания.

Исследование значения индекса NLR в крови у детей, больных кЛХ, 1-й группы с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии до лечения и после каждого курса полихимиотерапии представлено в табл. 2.

Таблица 2. Показатели лейкоцитарного соотношения (у. е.) у детей пубертатного возраста с кЛХ с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии ($M \pm m$)

Table 2. Leukocyte ratio (y. e.) in pubertal children with cHL with achieved remission due to 1st line therapy ($M \pm m$)

Группы Groups	NLR	
	Мальчики Boys ($n = 18$)	Девочки Girls ($n = 15$)
	Условно здоровые дети (норма) Conditionally healthy children (norm)	
	1,49 $\pm$ 0,08	1,59 $\pm$ 0,13
С диагнозом кЛХ With a diagnosis cHL		
До лечения Before treatment	5,2 $\pm$ 0,85 ¹	6,56 $\pm$ 0,92 ¹
После 1-го курса (ОЕРА) After 1 st course (OEPA)	1,24 $\pm$ 0,18 ²	1,22 $\pm$ 0,21 ²
После 2-го курса (ОЕРА) After 2 nd course (OEPA)	1,73 $\pm$ 0,24 ²	1,37 $\pm$ 0,27 ²
После 3-го курса (COPDAC) After 3 rd course (COPDAC)	1,27 $\pm$ 0,19 ²	1,43 $\pm$ 0,19 ²
После 4-го курса (COPDAC) After 4 th course (COPDAC)	1,32 $\pm$ 0,30 ²	1,6 $\pm$ 0,08 ²
После 5-го курса (COPDAC) After 5 th course (COPDAC)	1,44 $\pm$ 0,44 ²	1,7 $\pm$ 0,34 ²
После 6-го курса (COPDAC) After 6 th course (COPDAC)	1,57 $\pm$ 0,25 ²	1,88 $\pm$ 0,2 ²

Примечание. Значимые отличия по сравнению: ¹ — с нормой, показатели здоровых детей; ² — с показателями II стадии процесса ($p < 0,05$).

Note. Significant differences in comparison: ¹ — with the norm, indicators of healthy children; ² — with indicators of stage II of the process ($p < 0,05$).

До лечения у всех детей 1-й группы значение NLR превышало показатели здоровых детей у мальчиков в 3,5 раза, а у девочек в 4,1 раза. На всех этапах лечения с 1-го по 6-й курсы выявлено статистически значимое снижение изученного показателя по сравнению с показателями до лечения у мальчиков в среднем в 3,6 раза, а у девочек в среднем в 4,3 раза. Проанализировав значения NLR после каждого последующего курса ХТ у детей обоих полов с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии, выявлено что индекс

NLR имел среднее значение 1,48 у. е. с диапазоном от 1,22 до 1,88 у. е., т. е. не превышал референсные значения нормы.

Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с рефрактерным и прогрессирующим течением ЛХ (2-я группа, 4 мальчика и 3 девочки) представлен в табл. 3.

Значения индекса NLR у детей 2-й группы до начала противоопухолевого лечения были выше нормы у мальчиков в 2,6 раза, а у девочек в 4,2 раза (3,9 у. е. и 6,7 у. е. соответственно). При сравнении показателей NLR до лечения у детей 1-й и 2-й группы значимые различия не выявлены.

Далее пациенты 2-й группы с рефрактерным течением на проводимую противоопухолевую терапию или с прогрессированием заболевания были рассмотрены отдельно ввиду малочисленности группы.

Так, у первой девочки (Д1) показатель индекса NLR до лечения составил 8,3 у. е., что в 5,2 раза превышало средний уровень нормы. После завершения 1-го курса 1-й линии терапии он составил 4,41 у. е., снизился в 1,9 раза по сравнению с показателями до лечения, но все равно превышал норму в 2,7 раза. При объективном осмотре у пациентки были отмечены увеличенные вколотенные шейно-надключичные лимфатические узлы (ЛУ) с 2 сторон, а также повышение температуры тела до 37,4 °С. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ выявлено рефрактерное течение заболевания. Консилиумом врачей НМИЦ онкологии принято решение о переводе пациентки на 2-ю линию противоопухолевой терапии по схеме ICE, включающую высокие дозы препаратов этопозид, ифосфамид и карбоплатин. После 1-го курса ICE у пациентки установлена нормализация индекса NLR до 2,0 у. е. в сравнении с показателем до лечения — он снизился в 4,2 раза, а в сравнении со значением после 1-го курса 1-й линии терапии — в 2,2 раза. Показатель индекса NLR соответствовал положительному клиническому ответу на проводимое противоопухолевое лечение, проявляющемуся в визуальном и пальпаторном уменьшении размеров шейно-надключичных ЛУ. Однако после 2-го курса ХТ 2-й линии по схеме ICE показатель индекса NLR вновь повысился до 4,84 у. е. и превышал средние показатели нормы в 3 раза. После завершения 2 курсов 2-й линии терапии была выполнена ПЭТ/КТ, зафиксирована прогрессия онкологического заболевания в виде увеличения в размерах шейно-надключичных, внутригрудных ЛУ в сравнении с размерами до лечения и появления нового метаболически активного очага в ткани левого легкого. По решению консилиума врачей НМИЦ онкологии девочка была переведена на 3-ю линию терапии, включающую в себя иммунопрепараты ниволумаб и бендамустин. Уже после первого введения ниволумаба показатель индекса NLR резко снизился в 2,9 раза и составил 1,68 у. е. Дальнейший мониторинг лейкоцитарного соотношения после каждого курса выявил стойкое значение индекса в пределах от 1,2 до

Таблица 3. Показатели лейкоцитарного соотношения (у. е.) у детей пубертатного возраста с кЛХ с рефрактерным течением

Table 3. Leukocyte ratio (y. e.) in pubertal children with refractory cHL

Пациенты <i>Patients</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	1-я линия терапии <i>1st line of therapy</i>						2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>		3-я линия терапии <i>3rd line of therapy</i>			
		ОЕРА	ОЕРА	СОРДАС	СОРДАС	СОРДАС	СОРДАС	ICE	ICE	Ниволумаб <i>Nivolumab</i>	Ниволумаб <i>Nivolumab</i>	Ниволумаб + бендамустин (брегуксимаб ведотин) <i>Nivolumab + bendamustine (brentuximab vedotin)</i>	Ниволумаб + бендамустин (брегуксимаб ведотин) <i>Nivolumab + bendamustine (brentuximab vedotin)</i>
Мальчики с ЛХ <i>Boys with HL</i>													
M1	3,3	1,1	5,1	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				4,68	6,32	3,7	1,54		
M2	6,2	1,42	3,5	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				1,26	1,51				
M3	3,1	1,11	1,08	1,54	1,96	1,4	3,4	3,56	4,5	1,0	1,22	1,86	1,44
M4	3,0	1,13	1,10	1,08	1,64	1,52	7,1	1,01	1,16				
Девочки с ЛХ <i>Girls with HL</i>													
D1	8,3	4,41	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				2,0	4,84	1,68	1,2	2,1	1,84	
D2	6,4	1,6	1,42	1,32	1,67	1,88	4,66	1,4	1,36				
D3	5,4	1,89	4,36	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				1,54	1,32				

Примечание. М – мальчики; Д – девочки.

Note. M – boys; D – girls.

2,1 у. е. по завершении всей иммунотерапии, которая включала в себя 6 курсов 3-й линии. По данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия.

У второй девочки (Д2) с ЛХ до лечения показатель индекса NLR был 6,4 у. е., что в 5,1 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии он снизился в 4 раза – до 1,6 у. е. Индекс NLR держался в диапазоне от 1,32 до 1,88 у. е. последующие 5 курсов противоопухолевой терапии 1-й линии, что было в пределах референсных значений нормы. По данным КТ и УЗИ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах внутригрудных ЛУ и регресса опухолевого очага в ткани селезенки. После 6-го курса 1-й линии терапии показатель индекса NLR резко повысился до 4,66 у. е., что превышало показатели нормы в 2,9 раза. По завершении всех 6 курсов ХТ 1-й линии была выполнена ПЭТ/КТ всего тела, на которой сохранялась высокая метаболическая активность в инициально пораженных ЛУ, в результате чего зафиксировано рефрактерное течение. Девочка была переведена на 2-ю линию терапии по схеме ICE, уже после 1-го курса высокодозной ХТ показатель индекса NLR снизился в 3,3 раза – до 1,4 у. е. После 2-го курса ХТ по схеме ICE он составил 1,36 у. е. и не имел различий с показателями нормы. После завершения 2-й линии терапии (2 курса ICE) по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия.

У третьей девочки (Д3) до лечения NLR составил 5,4 у. е., что в 3,4 раза превышало средний показатель нормы. После 1-го курса 1-й линии терапии он снизился в 2,9 раза – до 1,89 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. У пациентки отмечался положительный эффект в виде отсутствия В-симптомов, улучшения общего самочувствия, уменьшения в размерах доступных пальпации ЛУ. После завершения 2-го курса противоопухолевой терапии 1-й линии индекс NLR повысился в 2,3 раза – до 4,36 у. е., что превышало показатели нормы в 2,7 раза. По данным ПЭТ/КТ отмечена высокая активность ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в ЛУ выше и ниже диафрагмы, а также в очаге селезенки. Консилиумом врачей установлено рефрактерное течение заболевания, было рекомендовано назначить ребенку 2-ю линию терапии. После 1-го курса по схеме ICE показатель индекса NLR снизился в 2,8 раза и составил 1,54 у. е., что входило в референсные границы нормы. После 2-го курса ICE он был 1,32 у. е., что коррелировало с терапевтическим эффектом – отмечались полный регресс очага в селезенке по данным УЗИ и уменьшение в размерах периферических ЛУ. По плану терапии выполнена ПЭТ/КТ, зафиксирован полный метаболический ответ, установлена ремиссия онкологического заболевания.

Среднее значение показателя NLR до лечения у мальчиков 2-й группы было ниже его среднего значения у девочек данной группы в 1,7 раза.

Так, у первого мальчика (М1) с кЛХ до лечения показатель NLR был 3,3 у. е., что в 2,2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии NLR снизился в 3 раза и составил 1,1 у. е., был отмечен положительный клинический эффект. После завершения 2-го курса (ОЕРА) показатель повысился в 4,6 раза и составил 5,1 у. е. По данным ПЭТ/КТ в динамике была отмечена прогрессия заболевания в виде появления нового метаболически активного очага в ткани правого легкого размером 24 × 15 мм и накопление ^{18}F -ФДГ в инициально пораженных ЛУ. Консилиум врачей НМИЦ онкологии рекомендовал перевести пациента на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса показатель NLR незначительно снизился — до 4,68 у. е., что было выше нормы в 3,1 раза, доступные пальпации ЛУ были без динамики. Дополнительных методов диагностики на данном этапе не проводилось. После завершения 2-го курса по схеме ICE показатель NLR повысился в 1,4 раза и составил 6,32 у. е., что выше нормы в 4,2 раза. По данным ПЭТ/КТ в динамике было зафиксировано полное отсутствие эффекта от 2-й линии терапии в виде сохранения размеров инициально пораженных ЛУ и очага в ткани правого легкого. Консилиумом врачей НМИЦ онкологии принято решение о переводе пациента на 3-ю линию противоопухолевой терапии. После первого введения ниволумаба показатель NLR снизился в 1,7 раза — до 3,7 у. е., однако оставался выше нормы в 2,5 раза. Оценка эффекта проводилась только визуально и пальпаторным способом. Была отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения размеров периферических ЛУ. После второго введения ниволумаба показатель NLR снизился в 2,4 раза — до 1,54 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. По данным ПЭТ/КТ всего тела в динамике была зафиксирована полная метаболическая ремиссия.

У второго мальчика (М2) до лечения показатель NLR был 6,2 у. е., что в 4,1 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии он снизился в 4,4 раза и составил 1,42 у. е. Был отмечен положительный клинический эффект в виде уменьшения в размерах шейно-надключичных ЛУ и отсутствия симптомов интоксикации. После завершения 2-го курса (ОЕРА) показатель NLR повысился в 2,5 раза и составил 3,5 у. е., превышая норму в 2,3 раза. По данным ПЭТ/КТ в динамике было отмечено увеличение размеров и метаболической активности внутригрудных ЛУ в сравнении с данными ПЭТ/КТ, проведенной до лечения. Консилиум врачей НМИЦ онкологии рекомендовал перевести пациента на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса ICE показатель NLR снизился в 2,8 раза — до 1,26 у. е., что попадает в границы референсных значений нормы. После 2-го курса его значение существенно не изменилось и составило 1,51 у. е. По данным ПЭТ/КТ зафиксирована полная метаболическая ремиссия.

У третьего мальчика (М3) до лечения значение индекса NLR составляло 3,1 у. е., что в 2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии оно снизилось в 1,9 раза — до 1,66 у. е. и сохранялось в пределах референсных значений нормы последующие 5 курсов противоопухолевой терапии. После 6-го курса значение индекса NLR вновь повысилось в 2,4 раза по сравнению с 5-м курсом и достигло 3,4 у. е., что превышало показатели нормы в 2,3 раза. По данным ПЭТ/КТ всего тела выявлен новый очаг гиперфиксации ^{18}F -ФДГ в тазовой кости, выполнена биопсия новообразования, на основании морфоиммуногистохимического заключения установлено рефрактерное течение кЛХ. Мальчик был переведен на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса высокодозной ХТ значение индекса NLR составило 3,56 у. е., что превышает норму в 2,4 раза. После 2-го курса ХТ оно незначимо повысилось и составило 4,5 у. е., превышая показатели нормы в 3 раза. После завершения 2-й линии терапии (2 курсов ICE) по данным ПЭТ/КТ выявлен активно накапливающий ^{18}F -ФДГ пораженный участок в тазовой кости прежних размеров. По решению консилиума врачей НМИЦ онкологии мальчик был переведен на 3-ю линию терапии, включающую в себя иммунотерапевтические препараты ниволумаб и брентуксимаб ведотин. После первого введения ниволумаба показатель NLR снизился в 4,5 раза — до 1,0 у. е. и достиг референсных значений нормы. Дальнейший мониторинг лейкоцитарного соотношения после каждого курса иммунотерапии выявлял значение индекса NLR в диапазоне от 1,22 до 1,86 у. е. После завершения лечения, которое включало в себя 2 курса ниволумаба в монорежиме и 4 курса ниволумаб + брентуксимаб ведотин, по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия на фоне нормальных показателей индекса NLR.

У четвертого мальчика (М4) с кЛХ до лечения значение NLR было 3,0 у. е., что в 2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии оно снизилось в 2,7 раза — до 1,13 у. е. и не отличалось от нормы. Значение индекса NLR держалось в диапазоне референсных значений нормы от 1,08 до 1,64 у. е. все последующие 5 курсов противоопухолевой терапии. После 6-го курса оно резко повысилось в 4,3 раза — до 7,1 у. е., что превышало показатели нормы в 4,8 раза. По данным ПЭТ/КТ всего тела выявлены очаги гиперфиксации ^{18}F -ФДГ в ткани легкого и в надключичном ЛУ справа. Выполнена биопсия надключичного ЛУ справа, установлена прогрессия онкологического процесса. Мальчик был переведен на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса высокодозной ХТ показатель индекса NLR снизился в 7 раз — до 1,01 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. После 2-го курса показатель индекса равнялся 1,16 у. е. и не имел различий с предыдущим значением и нормой. После завершения 2-й линии терапии

(2 курса ICE) по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия на фоне нормальных показателей NLR.

Обсуждение

ЛХ — это злокачественное новообразование, возникающее из В-клеток зародышевого центра или постзародышевого центра. Клетки Ходжкина и Рид–Штернберга составляют лишь небольшой процент опухоли, они окружены реактивной воспалительной средой, состоящей из лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов и плазматических клеток, что требует обязательного морфоиммуногистохимического исследования, поскольку постановка диагноза ЛХ требует дифференциальной диагностики с широким спектром крупноклеточных лимфом [24, 25].

В нашем исследовании были выявлены высокие показатели индекса NLR у детей пубертатного возраста, больных ЛХ. При этом нами отмечена его половая специфичность у пациентов с рефрактерным течением заболевания — до лечения лейкоцитарное соотношение было выше у девочек по сравнению с мальчиками. У здоровых подростков аналогичного возраста и в группе больных с положительным ответом на 1-ю линию терапии статистически значимые половые различия в показателях NLR не выявлены.

В ходе исследования было установлено, что индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, получаемый по ОАК, изменялся в ту или иную сторону относительно исходных значений при наличии или отсутствии противоопухолевого эффекта от терапии ЛХ.

Взаимодействие между злокачественными клетками Ходжкина и Рид–Штернберга с окружающими их лимфоцитами существенно влияет на прогрессирование и на клиническое поведение ЛХ [26, 27]. В частности, Т-лимфоциты, присутствующие в месте воспалительной инфильтрации опухоли, значительно регулируют иммунный ответ, модифицируя пролиферацию злокачественных клеток [28, 29]. Взаимодействие между злокачественными клетками

ЛХ и различными иммунными клетками в сочетании с высвобождением цитокинов и других медиаторов играет значительную роль в прогрессировании заболевания [30, 31]. Тромбоцитарные и коагуляционные каскадные белки ассоциированы с прокоагулянтным состоянием при ЛХ, которое характеризуется повышенной активацией тромбоцитов и повышенной экспрессией белков коагуляционного каскада. Это изменение гемостаза крови может привести к гиперкоагуляции среды внутри опухоли, потенциально способствуя выживанию и прогрессированию лимфомы [32].

Увеличенная выживаемость клеток Ходжкина и Рид–Штернберга является характерной чертой ЛХ, а сигнальный путь NF-κB, стимулируемый хемокинами и цитокинами, выделяемыми злокачественными клетками и их микроокружением, способствует экспрессии генов, связанных с выживаемостью и устойчивостью к апоптозу, включая *Bcl-2* [5].

Было показано, что эффективное химиотерапевтическое лечение восстанавливало показатель NLR до референсных границ здоровых подростков как у мальчиков, так и у девочек. При исследовании групп детей с различным ответом на проводимую ХТ было выявлено повышение показателя NLR у детей в момент прогрессии или развития рефрактерного течения онкологического заболевания, что может свидетельствовать о возможности использования данного теста в качестве дополнительного способа оценки эффективности проводимого противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных ЛХ.

Заключение

Таким образом, в качестве дополнительного теста для оценки эффективности противоопухолевой терапии у детей пубертатного возраста с КЛХ возможно применение NLR по результатам ОАК, который позволяет косвенно судить об эффективности проводимой терапии и своевременно выявлять рефрактерное течение или прогрессирование КЛХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):149–53. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):149–53. (In Russ.)].
2. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В., Валиев Т.Т., Оджарова А.А., Менткевич Г.Л. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. Современная онкология. 2017;19(3):52–6. [Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V., Valiev T.T., Odzharova A.A., Mentkevich G.L. The predictive role of interim pet-ct in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology. 2017;19(3):52–6. (In Russ.)].
3. Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Казанцев И.В., Киргизов К.И., Зубаровская Л.С., Варфоломеева С.Р. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):22–9. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29. [Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T., Batmanova N.A., Kazantsev I.V., Kirgizov K.I., Zubarovskaya L.S., Varfolomeeva S.R. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):22–9. (In Russ.)].
4. Masel R., Roche M.E., Martinez-Outschoorn U. Hodgkin Lymphoma: A disease shaped by the tumor micro- and macroenvironment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023;36(4):101514. doi: 10.1016/j.beha.2023.101514.
5. Weniger M.A., Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(4):968–81. doi: 10.1038/s41375-021-01204-6.

6. Wang J., Zhang F., Jiang F., Hu L., Chen J., Wang Y. Distribution and reference interval establishment of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23935. doi: 10.1002/jcla.23935.
7. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., Van Pel M.C., De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
8. Fest J., Ruiter R., Ikram M.A., Voortman T., van Eijck C.H.J., Stricker B.H. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. PMID: 11723675.
10. Bayraktaroglu M., Yildiz B.P. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(26):e34180. doi: 10.1097/MD.00000000000034180.
11. Naszai M., Kurjan A., Maughan T.S. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2021;10(17):5983-97. doi: 10.1002/cam4.4143.
12. Trinh H., Dzul S.P., Hyder J., Jang H., Kim S., Flowers J., Vaishampayan N., Chen J., Winer I., Miller S. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (dCRT). *Clin Chim Acta.* 2020;510:711-6. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.008.
13. Marchioni M., Primiceri G., Ingrosso M., Filograna R., Castellan P., De Francesco P., Schips L. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(6):473-84. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.008.
14. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б., Николаева Н.В., Лысенко И.Б., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А. Возможность прогнозирования развития рецидива при диффузной β -крупноклеточной лимфоме с использованием показателей общего анализа крови. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;3. doi: 10.17513/spno.30935. [Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kushtova L.B., Nikolaeva N.V., Lysenko I.B., Pushkareva T.F., Kapuza E.A. Possibility of predicting the development of relapse in diffuse large B-cell lymphoma using indicators of a general blood test. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2021;3. (In Russ.)].
15. Dogan A., Demircioglu S. Assessment of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Classic Hodgkin Lymphoma Patients. *Pak J Med Sci.* 2019;35(5):1270-5. doi: 10.12669/pjms.35.5.601.
16. Hajder J., Natasa S., Dragomir M., Olivera M., Radmila Z., Jurisic V. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Overall Survival in Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma Patients-Single Centre Experience. *Clin Hematol Res.* 2021;4. doi: 10.36959/831/384.
17. Mirzayeva G., Kupeli S., Ozkan A., Sezgin G., Bayram I. Associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(12):e30695. doi: 10.1002/pbc.30695.
18. Xie T., Hou D., Wang J., Zhao S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictive markers in hepatoblastoma. *Front Pediatr.* 2023;11:904730. doi: 10.3389/fped.2023.904730.
19. Bastard P., Cozic N., Brion R., Gaspar N., Piperno-Neumann S., Cordero C., Leculee-Thebaud E., Gomez-Mascard A., Redini F., Marchais A., Ikonomova R., Cleirec M., Laurence V., Rigaud C., Abbas R., Verrecchia F., Brugières L., Minard-Colin V. Prognostic value of hemogram parameters in osteosarcoma: The French OS2006 experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;(7):e31029. doi: 10.1002/pbc.31029.
20. Gulturk E., Kapucu K., Akkaya E., Yilmaz D., Hindilerden F. Systemic Immune-Inflammation Index and Hodgkin Lymphoma: an Underexplored Relationship. *Acta Haematol Oncol Turc.* 2023;56(3):259-71. doi: 10.5505/aot.2023.62582.
21. Jan S., Mustafa O., Elgaml A., Ahmad N., Abbas A., Althubaiti S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Ferritin as Measurable Tools for Disease Burden and B Symptoms in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):e567-71. doi: 10.1097/MPH.0000000000002346.
22. Tezol O., Bozlu G., Sagcan F., Tuncel Daloglu F., Citak C. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in distinguishing between reactive lymphadenopathy and lymphoma in children. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(4):287-92. doi: 10.4149/BLL_2020_045.
23. Падерина А.С., Валиев Т.Т. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология.* 2024;21(3):240-8. doi: 10.15690/pf.v21i3.275. [Paderina A.S., Valiev T.T. The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya* = Pediatric Pharmacology. 2024;21(3):240-8. (In Russ.)].
24. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонova Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(1):3-9. [Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology. 2012;57(1):3-9. (In Russ.)].
25. Nagpal P., Descalzi-Montoya D.B., Lodhi N. The circuitry of the tumor microenvironment in adult and pediatric Hodgkin lymphoma: cellular composition, cytokine profile, EBV, and exosomes. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021;4(2):e1311. doi: 10.1002/cnr2.1311.
26. Menendez V., Solorzano J.L., Fernandez S., Montalban C., Garcia J.F. The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good. *Cancers.* 2022;14:1360. doi: 10.3390/cancers14051360.
27. Gusak A., Fedorova L., Lepik K., Volkov N., Popova M., Moiseev I., Mikhailova N., Baykov V., Kulagin A. Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations. *Cancers.* 2021;13:5676. doi: 10.3390/cancers13225676.
28. Cellini A., Scarmozzino F., Angotzi F., Ruggeri E., Dei Tos A.P., Trentin L., Pizzi M., Visentin A. Tackling the Dysregulated Immune-Checkpoints in Classical Hodgkin Lymphoma: Bidirectional Regulations Between the Microenvironment and Hodgkin/Reed-Sternberg Cells. *Front Oncol.* 2023;13:1203470. doi: 10.3389/fonc.2023.1203470.
29. Veldman J., Visser L., Berg A.V.D., Diepstra A. Primary and Acquired Resistance Mechanisms to Immune Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2020;82:101931. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101931.
30. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2024;5(1):60-70. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V. Mitochondrial transplantation: new challenges for cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = South Russian Journal of Cancer. 2024;5(1):60-70. (In Russ.)].
31. Ribatti D., Tamma R., Annese T., Ingravalle G., Specchia G. Inflammatory microenvironment in classical Hodgkin's lymphoma with special stress on mast cells. *Front Oncol.* 2022;12:964573. doi: 10.3389/fonc.2022.964573.
32. Zerangian N., Erabi G., Poudineh M., Monajjem K., Diyanati M., Khanlari M., Khalaji A., Allafi D., Faridzadeh A., Amali A. Venous Thromboembolism in Viral Diseases: A Comprehensive Literature Review. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1085. doi: 10.1002/hsr2.1085.

Первичные злокачественные опухоли легких у детей (обзор литературы)

Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев

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

Контактные данные: Наталья Геннадьевна Ускова nataliya.uskova@dgoi.ru

Первичные злокачественные опухоли легких — крайне редко встречающаяся в детском и подростковом возрасте патология.

Цель данной публикации — обзор наиболее полных и весомых ретроспективных исследований, посвященных данной нозологии, изучение эпидемиологии, клинической картины и методов лечения, а также оценка прогноза по заболеванию в зависимости от гистологического типа опухоли.

Ключевые слова: первичная опухоль легкого, злокачественные опухоли, нейроэндокринная опухоль легкого, карциноид легкого, рак легкого, плевропульмональная бластома, дети, подростки

Для цитирования: Ускова Н.Г., Ахаладзе Д.Г., Грачев Н.С. Первичные злокачественные опухоли легких у детей (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):48–54.

Информация об авторах

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

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitry.ahaladze@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Вклад авторов

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

Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев: научная редакция статьи

Primary malignant lung tumors in children (review of the literature)

N.G. Uskova, D.G. Akhaladze, N.S. Grachev

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

Primary malignant lung tumors are an extremely rare pathology in childhood and adolescents.

The purpose of this publication — is to review the most complete and significant retrospective studies on this pathology, to explore the epidemiology, clinical symptoms and treatment methods, as well as to assess the prognosis of the disease depending on the histological type of tumor.

Key words: primary lung tumor, malignant tumors, neuroendocrine lung tumor, lung carcinoid, lung cancer, pleuropulmonary blastoma, children, adolescents

For citation: Uskova N.G., Akhaladze D.G., Grachev N.S. Primary malignant lung tumors in children (review of the literature). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):48–54.

Information about the authors

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

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitry.ahaladze@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

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

Authors' contribution

N.G. Uskova: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the list of references, composing a resume

D.G. Akhaladze, N.S. Grachev: 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.

Наиболее часто в детском возрасте встречаются доброкачественные или вторичные метастатические опухоли легких [1–4], что составляет 80–85 % всех неоплазий с поражением легких [2, 3]. Как правило,

при случайном обнаружении патологических изменений при плановом рентгенологическом обследовании легких ребенка лечащий врач в 60 случаях подумает о врожденном пороке развития, в 5 — о метастати-

ческом поражении легкого и только в 1 — о первичной опухоли легкого [2, 5, 6]. Первым диагнозом зачастую выступают «пневмония» или «эмпиема» [7–9]. Первичные злокачественные новообразования (ЗНО) легких — это чрезвычайно редкая патология в педиатрической популяции пациентов. Ее ежегодная выявляемость составляет 0,049–0,083 случая на 100 000 человек [10, 11], или менее 2 наблюдений на 1 000 000 [12], или 16 новых случаев в год [13, 14]. Первичные ЗНО легких составляют менее 0,5 % всех детских раков [3, 15–17] и не более 15–20 % всех неоплазий с поражением легких [2, 3]. Общий уровень смертности от первичных ЗНО легких у детей составляет 30 % [1, 18, 19]. Часто они асимптоматичны или имеют неспецифические клинические проявления, а при проведении рентгенографии грудной клетки патогномоничные признаки могут отсутствовать, что затрудняет своевременную диагностику [15, 20].

Следует отметить уникальное распределение по гистологическому типу опухолей данной локализации у детей по сравнению со взрослой популяцией. Среди нейроэндокринных опухолей чаще всего встречается карциноид, крайне редко — мелкоклеточная карцинома (МКК). Среди эпителиальных опухолей наиболее часто наблюдаются аденокарцинома (АК), плоскоклеточная (ПКК) и мукоэпидермоидная (МЭК) карциномы. Карциноид в детской популяции является самым частым ЗНО легкого [13]. Как правило, он происходит из стенки бронхиального дерева, в связи с чем может вызвать обструктивные симптомы (кашель, свистящее дыхание, кровохарканье) и рецидивирующую пневмонию [21–23]. МЭК является 2-м по частоте встречаемости эпителиальным ЗНО легких в детском возрасте [3, 24]. МЭК происходит из подслизистых бронхиальных желез, как правило, обладает внутрипросветным ростом, что также приводит к возникновению постобструктивных симптомов. Бронхоальвеолярная карцинома (БАК, или АК *in situ*) — редкий тип опухоли, описанный в детской популяции в ассоциации с врожденной кистозно-аденоматозной мальформацией (ВКАМ) легкого [25, 26]. Существуют описания редких сарком с первичной локализацией в легких, таких как синовиальная саркома, рабдомиосаркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, а также лимфом [27–34]. Достаточно часто встречается воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) как опухоль с промежуточным потенциалом злокачественности ввиду ее местного инфильтративного роста, возможной локальной инвазии и достаточно высокого риска рецидива [35, 36]. И, наконец, плевропульмональная бластома (ППБ), являющаяся первичным ЗНО легких у детей младенческого и раннего возраста, которая может имитировать эмбриональную структуру легкого и развиваться в контексте мутации *DICER1* [37].

Природа возникновения первичных ЗНО легких у детей не установлена. Имеются объективные данные об их ассоциации с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям (например, с синдромом

Ли–Фраумени), также существует их взаимосвязь со структурным повреждением легочной ткани при пороках развития (например, при ВКАМ легкого) или при заболеваниях (например, при рецидивирующем респираторном папилломатозе) [38–41], а также при пассивном курении [42–44]. Также описаны ЗНО легких как вторые опухоли в облученном поле (например, после проведения лучевой терапии (ЛТ) лимфомы Ходжкина), однако, как правило, они возникают у пациентов во взрослом возрасте [45, 46].

Данные по анализу результатов лечения, катamnестическому наблюдению и оценке прогноза очень ограничены ввиду редкости данной патологии, как правило, они представлены небольшими сериями клинических наблюдений или же описанием единичных клинических случаев.

Первый крупный систематический обзор по данной теме был опубликован в 1983 г. и включил в анализ 230 пациентов детского возраста с первичными опухолями легких, из которых 65,6 % были злокачественными [1]. Следующий обзор был опубликован в 1993 г. V.J. Hancock et al. [18]. Он включил 383 пациента, из которых 76 % имели злокачественную опухоль. Современные публикации демонстрируют преобладание доброкачественных гистологических типов неоплазии у детей [2–4, 6, 47, 48], что говорит скорее об эволюции нашего представления об этой патологии, нежели о реальном изменении гистопатологического профиля опухолей.

В настоящее время существует несколько задокументированных ретроспективных исследований, посвященных педиатрическим пациентам с первичными ЗНО легких. Одно из первых и наиболее крупных — база данных SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results, США), включившая в себя анализ 160 клинических случаев пациентов в возрасте до 19 лет за период с 1973 по 2004 г. [10].

Средний возраст на момент постановки диагноза составил 16 лет, 85 % пациентов были дети в возрасте старше 10 лет. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухоли стала эндокринная опухоль — карциноид (51,6 %), затем — саркома (11 %) и МЭК (9 %). В возрасте до 10 лет встречались преимущественно ППБ, в возрасте старше 10 лет — карциноиды, АК, ПКК и МКК. На момент постановки диагноза у 25 % пациентов заболевание носило локализованный характер (большинство карциноидов и МЭК), у 45 % было отмечено вовлечение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), у 30 % определялись отдаленные метастазы (большинство пациентов с АК и ППБ). Хирургическое лечение проведено 80 % пациентов (большинству с карциноидами, МЭК, ППБ и саркомами), только 10 % больных получили ЛТ. Примечательно, что все случаи АК, ППБ и сарком были выявлены у пациентов исключительно европеоидной расы.

Пятнадцатилетняя общая выживаемость (ОВ) всей когорты пациентов составила 65 %. Выживаемость мальчиков была достоверно выше выживаемости девочек. Лучший прогноз имели пациенты с эндокрин-

ными опухолями и МЭК (10-летняя выживаемость — 92 % и 100 % соответственно), худший — с МКК (медиана выживаемости < 5 мес). Медиана выживаемости пациентов с ПКК и АК составила 14 мес.

Стадия болезни на момент постановки диагноза имела статистически достоверную прогностическую значимость. Так, 10-летняя ОВ пациентов с локализованным заболеванием составила 84 %, при наличии метастазов в ЛУ — 49 %, при наличии отдаленных метастазов — 25 % (медиана выживаемости этих пациентов — 16 мес).

Проведение хирургического лечения повысило выживаемость пациентов с 32 до 75 %. Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами со статистической достоверностью были непроведение хирургического лечения и неэндокринный гистологический тип опухоли. Женский пол и отдаленное метастазирование явились статистически недостоверными неблагоприятными факторами, определяющими прогноз заболевания.

Недостатками представленной базы данных, по мнению авторов публикации, следует считать следующее: полное отсутствие информации о назначенном химиотерапевтическом лечении, информации о режимах и дозах проведенной ЛТ и неполное представление данных о катамнестическом наблюдении за пациентами.

В 2015 г. были опубликованы результаты исследования на основе базы данных NCDB (the National Cancer Database, США), проводившей анализ с 1998 по 2011 г., и включившей 211 пациентов в возрасте до 18 лет с эпителиальными ЗНО легких [13].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 13 лет (разброс — 8–17 лет). Представителями европеоидной расы были 77 % пациентов, отмечено небольшое преобладание мальчиков над девочками.

По гистологическому типу опухоли распределение было следующим: наиболее часто встречались пациенты с карциноидом (63 %), затем — с МЭК (18 %), ПКК (9 %), АК (8 %), БАК (2 %) и МКК (< 1 %). Хирургическое лечение с регионарной лимфаденэктомией выполнено 63 % пациентов, полихимиотерапия (ПХТ) была проведена 14 % больных, ЛТ — 9 %. В группе пациентов с карциноидами и МЭК в большинстве случаев опухоль имела размер до 5 см, им были проведены локальная резекция опухоли или лобэктомия без назначения адъювантной ПХТ, более чем у 80 % больных достигнута R0-резекция. Согласно современным данным, при карциноиде радикальная хирургическая резекция первичной опухоли и удаление увеличенных регионарных ЛУ являются единственной необходимой опцией куративного подхода в лечении пациентов с этим гистологическим типом опухоли [23, 49]. При карциноидах у взрослых оптимальным методом хирургической резекции принято считать паренхимосберегающую «рукавную» или «манжетную» резекцию бронха, что позволяет снизить заболеваемость и не ухудшает онкологический результат [50]. При МЭК с учетом,

как правило, малых размеров опухоли также проводятся локальная резекция опухоли или лобэктомия. При достижении радикальности операции ПХТ отводится очень ограниченная роль [20, 23, 51].

В группе пациентов с ПКК и АК у половины больных опухоль имела размер < 5 см, у другой половины > 5 см, у большинства имелось метастатическое поражение регионарных ЛУ. Схемы лечения этих типов опухолей экстраполированы из взрослой онкологии. Большая часть пациентов получила ПХТ, часть — ЛТ. Более чем в половине случаев хирургическое лечение не было проведено первично, а при попытке проведения хирургического лечения менее чем в 25 % случаев была достигнута R0-резекция.

В группе пациентов с БАК и МКК 50 % получили хирургическое лечение инициально. Всем больным с МКК проводилось химиолучевое лечение.

Прогностическими факторами, достоверно влияющими на выживаемость, были гистологический тип опухоли, расовая принадлежность, размеры опухоли, вовлечение ЛУ и объем хирургического вмешательства. Пятилетняя ОВ пациентов с МЭК и карциноидом составили 100 % и 95 % соответственно, пациентов с БАК — 50 %, с МКК — 28 %, с АК — 26 %. Оба больных с МКК умерли в течение 5 лет после постановки диагноза. Выживаемость пациентов негроидной расы, а также пациентов с опухолью размером > 5 см была достоверно ниже, чем пациентов европеоидной расы и при размере опухоли < 5 см. ОВ пациентов без хирургического лечения составила всего 36 %. Выживаемость больных после лимфаденэктомии и пациентов с N0-статусом была достоверно выше.

Недостатком базы данных NCDB, по мнению авторов публикации, стало отсутствие стадирования эпителиальных неоплазий легких у пациентов детского возраста по системе TNM, в связи с чем оценка распространенности болезни возможна только за счет учета размера первичной опухоли и N-статуса.

В 2015 г. вышла публикация, посвященная 350 пациентам с ППБ, вошедшим в Международный регистр в период с 1962 по 2012 г. [37]. Диагноз был поставлен пациентам преимущественно в возрасте до 5 лет. Прогноз напрямую коррелировал с гистологическим типом ППБ: 5-летняя ОВ при I типе составила 91 %, при II — 71 %, при III — 53 %.

В 2016 г. были представлены данные из Аргентины о 38 пациентах детского возраста с первичными опухолями легких, которые получали лечение в педиатрическом госпитале Буэнос-Айреса в период с 1994 по 2014 г. [47]. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 8,5 года (разброс — от 0,9 до 16,6 года), среди пациентов преимущественно преобладали девочки. Среди гистологических типов опухолей наиболее часто встречались ВМО (13 пациентов с медианой возраста 7,3 года), карциноид (6 больных с медианой возраста 13,4 года), ППБ (6 детей с медианой возраста 2,2 года) и МЭК (2 пациента). Клинически больные или их родители предъявляли жалобы на кашель (26 %), лихорадку (15 %), кровохарканье (10 %). В 34 % случаев

опухоль была выявлена как случайная находка при проведении рентгенологического обследования легких. В 81 % наблюдений было проведено радикальное хирургическое лечение: 11 пациентам была выполнена пневмонэктомия, 17 — лобэктомия, 9 — атипичная паренхимосберегающая резекция. Общая смертность составила 15,8 %.

Среди 13 пациентов с ВМО 1 больной имел метастатическое поражение теменной доли головного мозга. Двенадцати пациентам проведена хирургическая резекция, 1 — эндоскопическая резекция. В 12 случаях хирургического лечения достигнута R0-резекция. Два пациента умерли в послеоперационном периоде от кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (вероятнее всего, из эзофагокаваальной фистулы) и от эмпиемы на фоне бронхиальной фистулы. Три больных были потеряны из-под наблюдения. У 1 пациента через 1 год после хирургического лечения диагностировано множественное метастатическое поражение головного мозга, после нескольких нейрохирургических вмешательств он находится в ремиссии. Медиана наблюдения за 8 больными составила 4,8 года, все они живы и находятся в ремиссии. Авторы обращают внимание коллег на необходимость проведения компьютерной томографии головного мозга пациентам с диагностированной ВМО легкого, особенно при распространении опухоли на сосудистые структуры средостения.

Среди 6 пациентов с карциноидом жалобы на кровохарканье предъявляли 3, жалобы на кашель — также 3. Ни у кого не было отмечено свистящего дыхания или стридора. Всем 6 пациентам была выполнена R0-резекция (5 — лобэктомия, 1 — эндоскопическая резекция). Хирургическое лечение было единственной необходимой опцией, ПХТ и ЛТ не проводились. Эндоскопическая резекция, лобэктомия или резекция бронха с бронхопластикой («рукавная» или «манжетная» резекция) в настоящее время являются методами выбора в хирургическом лечении карциноида [23, 52].

У 6 пациентов была диагностирована ППБ, 3 из них была первично выполнена лобэктомия в связи с подозрением на ВКАМ легкого. Одна больная умерла на этапе проведения неоадьювантной ПХТ, одна — после проведения торакотомии и неполной резекции опухоли верхней доли левого легкого. Авторы публикации акцентируют внимание коллег на необходимости проведения молекулярно-генетического исследования в целях поиска *DICER1*-мутации в контексте ассоциации этого синдрома с другими опухолями (кистозной нефромой, опухолью из клеток Сертоли—Лейдига яичника, раком щитовидной железы).

В 2020 г. были опубликованы данные Австралийского канцер-регистра, включившего в себя 53 пациента детского возраста с первичными опухолями легких за период с 1983 по 2015 г. [17]. Авторы публикации выделили 4 группы больных в зависимости от гистологического типа опухоли: 1) эмбриональные опухоли

(преимущественно ППБ) — 23 (43 %) пациента; 2) эпителиальные неоплазии (в том числе карциноид и карциномы) — 18 (34 %), из них 8 с карциноидом; 3) мезенхимальные опухоли (мягкотканые саркомы и др.) — 6 (11 %) больных; 4) лимфогистиоцитарные опухоли (лимфомы и лимфопролиферативные заболевания) — 6 (11 %). Число девочек слегка преобладало над числом мальчиков. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 4 года (разброс — 2–11 лет) и сильно различался в зависимости от гистологического типа опухоли — 2 года у пациентов с эмбриональными опухолями и 12 лет у больных с эпителиальными опухолями. Метастатическое распространение имели 16 % пациентов. Основным методом лечения было хирургическое, оно выполнено 81 % больных. ПХТ была проведена 65 % пациентам, большинство из которых были с эмбриональными опухолями. Адьювантная ЛТ проведена 12 % больных преимущественно с мезенхимальными опухолями. Из 53 пациентов 15 умерли от основного заболевания, из них 8 — с эмбриональными опухолями, 5 — с эпителиальными опухолями, 2 — с другими. Пятилетняя выживаемость всей когорты составила 74 %, больных с локализованной формой заболевания — 86 %. ОВ пациентов с ППБ независимо от гистологического типа опухоли составила 69 %. Достоверной статистической разницы в выживаемости больных с эпителиальными и эмбриональными опухолями получено не было.

Недостатками данного регистра следует считать, как заявляют авторы публикации, нехватку клинических данных, что не позволило провести дифференциальную диагностику между подтипами ППБ и карциноидов, а также отсутствие возможности проведения молекулярно-генетического исследования, направленного на поиск *DICER1*-мутации у пациентов с ППБ.

В базу данных SEER 18 Национального института рака США [14], основанную на анализе историй болезни пациентов детского возраста с первичными опухолями легких и/или бронхов в возрасте от 0 до 19 лет, в период с 1975 по 2016 г. включены 348 пациентов. Дети старше 12 лет — 71,6 %. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 13,2 года, однако в возрасте 2–4 лет также был отмечен пик выявляемости ЗНО легких. Распределение по полу практически не отличалось, 81,4 % пациентов принадлежали европеоидной расе.

Основной гистологический тип опухоли составили нейроэндокринные опухоли (41,4 %) у пациентов старше 12 лет (55,8 % опухолей в этой возрастной группе), затем — бластомы (16,4 %) преимущественно в возрасте до 5 лет (73,5 % опухолей в этой возрастной группе), далее — МКК (10,6 %) у детей старше 6 лет. Саркому имели 28 пациентов (из них 30 % — в возрасте до 5 лет, 60 % — в возрасте старше 12 лет). Первичные раки (ПКК, АК и МКК) были выявлены у 49 больных в возрасте старше 12 лет. Карциноидные опухоли бронхов занимают 2-е место (11 %) после локализации в аппендиксе и характеризуются более агрессивным

течением по сравнению с индолентными аппендикулярными опухолями. Нейроэндокринные опухоли легких у детей чаще относятся к атипичной карциноидной гистологии, чаще протекают бессимптомно и имеют большую склонность к метастазированию и плохую выживаемость [5, 52–56]. Тем не менее долгосрочная бессобытийная выживаемость пациентов детского возраста с первичными нейроэндокринными опухолями легких составляет более 95 % [57].

Большинство больных (97,4 %) имели унилатеральное поражение, 75,4 % пациентов – локорегионарное распространение опухоли.

Методы лечения и/или их комбинация во многом зависели от гистологического типа опухоли. Большинству пациентов (81,4 %) проведено хирургическое лечение, исключение составили дети в возрасте старше 12 лет, преимущественно мальчики, с МКК и другими опухолями и отдаленными метастазами. Стандартной куративной процедурой для пациентов с локализованными нейроэндокринными опухолями являлась R0-паренхимосберегающая резекция [13, 52, 57].

Пациентам с ПКК, МКК, АК, бластомами, саркомами и другими типами опухолей проводилась ПХТ. ЛТ выполнялась меньшинству пациентов – половине (50 %) пациентов с ПКК и МКК.

В качестве потенциальных прогностических факторов рассматривались пол, раса, возраст на момент постановки диагноза, гистологический тип опухоли и факт проведения хирургического лечения. На основании проведенного анализа к значимым прогностическим факторам статистически достоверно были отнесены гистологический тип опухоли и факт проведения хирургического лечения. Статистически достоверной разницы в выживаемости пациентов с локальной/регионарной или метастатической формой заболевания выявлено не было.

Десятилетняя ОВ составила 79 %. Наиболее высокая 20-летняя ОВ (77 %) наблюдалась у больных с саркомами, наиболее низкая (41 %) – у пациентов с бластомами. Медиана ОВ составила 36,6 года. Бластомы и ПКК были ассоциированы с худшим прогнозом по сравнению с нейроэндокринными опухолями и АК. Так, у пациентов с гистологией бластомы риск летального исхода был выше почти в 3,5 раза, а у больных с ПКК – выше более чем в 6 раз по сравнению с нейроэндокринными опухолями. В отношении АК следует отметить значимое улучшение выживаемости – с 26 (5-летняя ОВ в первых базах данных) до 88 % (10-летняя ОВ во второй базе данных SEER) [10, 13, 14, 58], что может быть связано с улучшением выявляемости этой патологии на более ранних стадиях и возросшим числом проведенных в данной когорте пациентов оперативных вмешательств. При МЭК прогноз расценивается как благоприятный, так как практически всегда это локализованные опухоли низкой степени злокачественности (low-grade) [5, 6, 13, 23, 59].

Недостатками базы данных SEER 18 можно считать отсутствие подробной информации о проведен-

ном системном химиотерапевтическом (в том числе о режимах терапии) и лучевом лечении и о хирургических вмешательствах (типе операции, резектабельности первичной опухоли, краях резекции и др.), а также нехватку информации об отдаленных (более 20 лет) результатах лечения пациентов.

В 2022 г. вышла публикация, демонстрирующая анализ лечения 168 пациентов в возрасте до 19 лет с первичными ЗНО легких, включенными в данные регистра онкологических заболеваний Немецкого центра в период с 1990 по 2017 г. [11]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 13 лет, отмечено небольшое преобладание мальчиков над девочками, а также преобладание пациентов в возрасте старше 10 лет. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухоли был карциноид (49 пациентов), выявленный преимущественно у мальчиков в возрасте старше 16 лет, с метастатическим поражением регионарных ЛУ в 16,7 % случаев и без отдаленного метастазирования. Только 1 больной с карциноидом умер за период катамнестического наблюдения, что подтверждает высокую (на уровне 90–95 %) выживаемость пациентов с этим диагнозом [10, 13, 60].

На 2-м месте по частоте встречаемости был рак легкого, верифицированный у 36 пациентов: немелкоклеточный (НМКК) и МЭК – в возрасте 16 и 17 лет на момент постановки диагноза соответственно, а также МКК. Обращает на себя внимание то, что МКК легкого была выявлена у 5 пациентов, из которых 3 были в возрасте до 1 года и имели метастатическое распространение на момент постановки диагноза, а двое – подростками. Причин диагностирования МКК легкого в столь раннем возрасте, по мнению авторов публикации, может быть 2: 1) ошибочное отнесение выявленной морфологии к диагнозу МКК легкого, а не к ППБ; 2) гипотетическое объяснение в виде трансплацентарной или вагинальной трансмиссии клеток карциномы от больной матери к плоду, что впоследствии привело к возникновению МКК и АК у младенца. Что касается МЭК, то следует отметить отсутствие метастазирования у пациентов с данным подтипом опухоли в отличие от взрослых пациентов, у которых поражение ЛУ выявляется более чем в 50 % случаев, а отдаленные метастазы – более чем в 15 % [61]. Локорегионарное лимфогенное и отдаленное гематогенное метастазирование, а также случаи летального исхода были отмечены в группе пациентов с НМКК и МКК легкого, в то время как в группе пациентов с МЭК таких неблагоприятных событий не было. Прогноз при МЭК у детей благоприятный, 5-летняя ОВ пациентов детского возраста с МЭК после радикальной резекции составляет 100 % в отличие от 20–80 % однолетней ОВ взрослых пациентов [10, 13, 59].

На 3-м месте по частоте встречаемости была ППБ, средний возраст на момент постановки диагноза составил 2 года (разброс – 0–13 лет). В этой группе пациентов отмечено 2 летальных исхода. Выживаемость пациентов с ППБ напрямую зависит от гистологиче-

ского типа опухоли: при типе I (кистозном) 5-летняя ОВ составляет 86–91 %, при типах II и III с преобладанием солидного компонента – 53–71 % [37, 62].

У представленного немецкого исследования есть несколько недостатков: отсутствие информации по стадированию заболеваний по системе TNM у 50 % пациентов, неполный охват больных с ВМО легкого, полное отсутствие информации по проведенному лечению, а также собственных данных по выживаемости пациентов, вошедших в регистр.

В заключение следует сказать, что целью настоящего исследования явилось улучшение понимания эпидемиологии первичных ЗНО легких у детей путем проведения анализа имеющихся в мировой литературе данных. По мере совершенствования методов диагностики, позволяющих выявлять эти редкие опухоли в педиатрической популяции пациентов, необходим дальнейший сбор информации об этих заболеваниях, что в дальнейшем поможет разработать более эффективные методы их лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hartman G.E., Shochat S.J. Primary pulmonary neoplasms of childhood: a review. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(1):108–19. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60664-9.
- Cohen M.C., Kaschula R.O. Primary pulmonary tumors in childhood: a review of 31 years' experience and the literature. *Pediatr Pulmonol.* 1992;14(4):222–32. doi: 10.1002/ppul.1950140405.
- Dishop M.K., Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(7):1079–103. doi: 10.5858/2008-132-1079-PAMLT.
- An J., Han J., Ahn K.H., Kim J., Choi Y.S. Primary neoplasms of the lung in children and adolescents: 22 cases from a single institute. *J Lung Cancer.* 2009;8(2):103–10. doi: 10.6058/jlc.2009.8.2.103.
- Weldon C.B., Shamberger M.D. Pediatric pulmonary tumors: primary and metastatic. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:17–29. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2007.10.004.
- Yu D.C., Grabowski M.J., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., Voss S.D., Shamberger R.C., Weldon C.B. Primary lung tumors in children and adolescents: a 90-year experience. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1090–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.070.
- Indolfi P., Casale F., Carli M., Bisobno G., Ninfo V., Cecchetto G., Bagnulo S., Santoro N., Giuliano M., Di Tullio M.T. Pleuropulmonary blastoma: management and prognosis of 11 cases. *Cancer.* 2000;89:1396–401. doi: 10.1002/1097-0142(20000915)89:63.0.CO;2-2.
- Dehner L.P., Tazelaar H.D., Manabe T. Pleuropulmonary blastoma. In: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. (eds.). IARC Press, Lyon, 2004. Pp. 99–100.
- Büyükcav M., Altas S., Salman B., Eren S. An aggressive childhood tumor mimicking pleural empyema: pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(4):257–9. doi: 10.1097/01.mph.0000212917.24051.6f.
- Neville H.L., Hogan A.R., Zhuge Y., Perez E.A., Cheung M.C., Koniaris L.G., Thompson W.R., Sola J.E. Incidence and outcomes of malignant pediatric neoplasms. *J Surg Res.* 2009;156(2):224–30. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.100.
- Abele M., Voggel S., Bremensdorfer C., Spix C., Erdmann F., Kuhlén M., Redlich A., Definger M., Lang P., Schneider D.T., Brecht I.B. Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(9):e29744. doi: 10.1002/pbc.29744.
- Ferrari A., Brecht I.B., Gatta G., Schneider D.T., Orbach D., Cecchetto G., Godzinski J., Reguerre Y., Bien E., Stachowicz-Stencel T., Ost M., Magni C., Kearns P., Vassal G., Massimino M., Biondi A., Bisogno G., Trama A. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *Eur J Cancer.* 2019;110:120–6. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.031.
- Rojas Y., Shi Y.X., Zhang W., Beierle E.A., Doski J.J., Goldfarb M., Goldin A.B., Gow K.W., Langer M., Vasudevan S.A., Nuchtern J.G. Primary malignant pulmonary tumors in children: a review of the national cancer data base. *J Pediatr Surg.* 2015;50(6):1004–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.032.
- Smith N.J., Mukherjee D., Wang Y., Brazauskas R., Nelson A.A., Cortina C.S. Epidemiology and outcomes of primary pediatric lung malignancies: Updates from the SEER database. *Am J Surg.* 2021;222(4):861–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.01.037.
- Demir H.A., Yalcin B., Ciftci A.O., Ciftci A.O., Orhan D., Varan A., Akyuz C., Kutluk T., Buyukpamukcu M. Primary pleuropulmonary neoplasms in childhood: fourteen cases from a single center. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(2):543–7. PMID: 21545227.
- Erdmann F., Kaatsch P., Grabow D., Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2019 (1980–2018). Institute of medical biostatistics, epidemiology and informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2020;28.
- Youlden D.R., Foresto S.A., Aitken J.F. Primary malignant lung tumors in children: a report from the Australian Childhood Cancer Registry, 1983–2015. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(3):719–22. doi: 10.1002/ppul.24636.
- Hancock B.J., DiLorenzo M., Youssef S., Yazbeck S., Marcotte J.E., Collin P.P. Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1133–6. doi: 10.1016/0022-3468(93)90147-d.
- McCahon E. Lung tumours in children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:191–6. doi: 10.1016/j.prrv.2006.05.002.
- Lal D.R., Clark I., Shalkow J., Downey R.J., Shorter N.A., Klimstra D.S., La Quaglia M.P. Primary epithelial lung malignancies in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:683–6. doi: 10.1002/pbc.20279.
- Wang L.T., Wilkins E.W., Bode H.H. Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients. *Chest.* 1993;103(5):1426–8. doi: 10.1378/chest.103.5.1426.
- Moraes T.J., Langer J.C., Forte V., Shayan K., Sweezey N. Pediatric pulmonary carcinoid: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:318–22. doi: 10.1002/ppul.10249.
- Fauoux B., Aynie V., Larroquet M., Boccon-Gibod L., Ducou le Pointe H., Tamalet A., Clement A. Carcinoid and mucoepidermoid bronchial tumors in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:748–52. doi: 10.1007/s00431-005-1740-x.
- Welsh J.H., Maxson T., Jaksic I., Shahab I., Hicks J. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma in childhood and adolescence: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;45:265–73. doi: 10.1016/s0165-5876(98)00120-7.
- Ramos S.G., Barbosa G.H., Tavora F.R., Jeudy J., Torres L.A.G.M., Tone L.G., Trad C.S. Bronchoalveolar carcinoma arising in a congenital pulmonary airway malformation in a child: case report with an update of this association. *J Pediatr Surg.* 2007;42:E1–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.02.003.
- West D., Nicholson A.G., Colquhoun I., Pollock J. Bronchoalveolar carcinoma in congenital cyst adenomatoid malformation of lung. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:687–9. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.06.029.
- Bartley T.D., Arian V.M. Intrapulmonary neurogenic tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;50:114–23. PMID: 14313860.
- Crist W.M., Raney R.B. Jr, Newton W., Lawrence W. Jr, Tefft M., Foulkes M.A. Intrathoracic soft tissue sarcomas in children. *Cancer.* 1982;50(3):598–604. doi: 10.1002/1097-0142(19820801)50:3<598::aid-cnrcr2820500336>3.0.co;2-#.
- Jimenez J.F., Uthman E.O., Townsend J.W., Gloster E.S., Seibert J.J. Primary bronchopulmonary leiomyosarcoma in childhood. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110(4):348–51. PMID: 3754125.
- Pettinato G., Manivel J.C., Saldana M.J., Peyser J., Dehner L.P. Primary bronchopulmonary fibrosarcoma of childhood and adolescence: reassessment of a low-grade malignancy.

- Clinicopathologic study of five cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 1989;20(5):463–71. doi: 10.1016/0046-8177(89)90012-9.
31. Muwakkit S.A., Rodriguez-Galindo C., El Samra A.I., Khoury R., Akel S.R., Mroueh S., Razzouk B., Abboud M.R. Primary malignant peripheral nerve sheath tumor of the lung in a young child without neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(5):636–8. doi: 10.1002/psc.20787.
 32. Ferrari A., Bisogno G., Alaggio R., Cecchetto G., Collini P., Rosolsen A., Meazza C., Indolfi P., Garaventa A., De Sio L., D'Angelo P., Tamaro P., Casanova M., Carli M. Synovial sarcoma of children and adolescents: the prognostic role of axial sites. *Eur J Cancer.* 2008;44(9):1202–9. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.016.
 33. Balaji R., Kumar P., Garg I., Das K. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017;22(1):57–9. doi: 10.4103/0971-9261.194629.
 34. Wu X., Zhou C., Jin L., Liu H., Liu J., Zhao S. Primary pulmonary lymphoma in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):35. doi: 10.1186/s13023-019-1009-5.
 35. Oguz B., Ozcan H.N., Omay B., Ozgen B., Haliloglu M. Imaging of childhood inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Radiol.* 2015;45(11):1672–81. doi: 10.1007/s00247-015-3377-x.
 36. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Duhig E., Flieder D.B., Geisinger K., Hirsch F.H., Ishikawa Y., Kerr K.M., Noguchi M., Pelosi G., Powell T.A., Sound Tsao M., Wistuba I., WHO panel. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243–60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
 37. Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R., Williams G.M., Harris A.K., Schultz K.A.P., Yang J., Doros L., Rosenberg P.S., Hill D.A., Dehner L.P. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer.* 2015;121(2):276–85. doi: 10.1002/cncr.29032.
 38. Gelinas J.F., Manoukian J., Cote A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(4):433–52. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003.
 39. Casagrande A., Pederiva F. Association between congenital lung malformations and lung tumors in children and adults: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):1837–45. doi: 10.1016/j.jtho.2016.06.023.
 40. Karatayli-Ozgursoy S., Bishop J.A., Hillel A., Akst L., Best S.R. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(3):235–41. doi: 10.1177/0003489415608196.
 41. Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., Bremer R.C., Rosenberg P.S., Savage S.A. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li–Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/cncr.30248.
 42. Niitu Y., Kubota H., Hasegawa S., Horikawa M., Komatsu S. Lung cancer (squamous cell carcinoma) in adolescence. *Am J Dis Child.* 1974;127:108–11. doi: 10.1001/archpedi.1974.02110200110017.
 43. La Salle A.J., Andrassy R.J., Stanfor W. Bronchogenic squamous cell carcinoma in childhood: a case report. *J Pediatr Surg.* 1977;12:519–21. doi: 10.1016/0022-3468(77)90189-0.
 44. Sharma R., Stein D., Khan W. Primary squamous cell carcinoma of the lung in a 7-year old boy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:e307–9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31822bf5e2.
 45. Longhi A., Bertoni F., Bacchini P., Albinini U., Mercati U., Bacci G. Simultaneous osteosarcoma lung metastasis and second primary lung cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(7):457–61. doi: 10.1097/00043426-200407000-00013.
 46. Holmqvist A.S., Chen Y., Berano Teh J.B., Sun C., Birch J.M., van des Bos C., Diller L.R., Dilley K., Ginsberg J., Martin L.T., Nagarajan R., Nathan P.C., Neglia J.P., Terenziani M., Tishler D., Meadows A.T., Robinson L.L., Oberlin O., Bhatia S. Risk of solid subsequent malignant neoplasms after childhood Hodgkin lymphoma identification of high-risk populations to guide surveillance: a report from the Late Effects Study Group. *Cancer.* 2019;125(8):1373–83. doi: 10.1002/cncr.31807.
 47. Giuseppucci C., Reusmann A., Giubergia V., Barrias C., Kruger A., Siminovich M., Botto H., Cadario M., Boggione M., Srtambach J., Barrenechea M. Primary lung tumors in children: 24 years of experience at a referral center. *Pediatr Surg Int.* 2016;32:451–7. doi: 10.1007/s00383-016-3884-3.
 48. Lichtenberger J.P., Biko D.M., Carter B.W., Pavio M.A., Huppmann A.R., Chung E.M. Primary lung tumors in children: radiologic-pathology correlation. *Radiographics.* 2018;38(7):2151–72. doi: 10.1148/rgr.2018180192.
 49. Dahabreh J., Stathopoulos G.P., Koutantos J., Rigatos S. Lung carcinoid tumor biology: treatment and survival. *Oncol Rep.* 2009;21:757–60. doi: 10.3892/or.00000281.
 50. Rizzardi G.G., Marulli L., Bortolotti F., Calabrese F., Sartori F., Rea F. Sleeve resections and bronchoplastic procedures in typical central carcinoid tumors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:42–5. doi: 10.1055/s-2007-965741.
 51. Kanemoto A., Oshiro Y., Sugahara S., Kamagata S., Hirobe S., Toma M., Okumura T., Sakurai H. Proton beam therapy for inoperable recurrence of bronchial high-grade mucoepidermoid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:552–5. doi: 10.1093/jcco/hys047.
 52. Rizzardi G., Maruli G., Calabrese F., Rugge M., Rebusso A., Sartori F., Rea F. Bronchial carcinoid tumours in children: surgical treatment and outcome in a single institution. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:228–31. doi: 10.1055/s-0029-1202857.
 53. Marty-Ane C.H., Costes V., Pujol J.L., Alauzen M., Baldet P., Mary H. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):78–83. doi: 10.1016/0003-4975(94)00630-P.
 54. Manchua T.N., Guerreiro-Cardoso P.F., Camargo S.M., Signori L., Andrade C.F., Schneider Moreira A.L., da Silva Moreira J., Felicetti J.C., Camargo J.J. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Canc.* 2010;70:158–62. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.01.015.
 55. Daddi N., Schiavon M., Filosso P.L., Cardillo G., Ambrogio M.C., De Palma A., Luzzi L., Bandiera A., Casali C., Ruffato A., De Angelis V., Andriolo L.G., Guerrero F., Carleo F., Davini F., Urbani M., Mattioli S., Zannini P., Gotti G., Loizzi M., Puma F., Mussi A., Ricci A., Oliaro A., Rea F. Prognostic factors in a multicenter study of 247 atypical pulmonary carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:677–86. doi: 10.1093/ejcts/ezt470.
 56. Degnan A.J., Tocchio S., Kurtom W., Tadros S.S. Pediatric neuroendocrine carcinoid tumors: management, pathology, and imaging findings in a pediatric referral center. *Pediatr Blood Canc.* 2017;64:264–77. doi: 10.1002/psc.26477.
 57. Rizzardi G., Bertolaccini L., Terzi A. Bronchial carcinoid tumours in children – a review. *Eur J Haematol.* 2011;7(3):196–9. doi: 10.17925/EOH.2011.07.03.196.
 58. Balzer B.W.R., Loo C., Lewis C.R., Trahair T.N., Anazodo A.C. Adenocarcinoma of the lung in childhood and adolescence: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1832–41. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2020.
 59. Chin C.H., Huang C.C., Lin M.C., Chao T.Y., Liu S.F. Prognostic factors of tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma – 15 years experience. *Respirology.* 2008;13:275–80. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01207.x.
 60. Ferguson M.K., Landreneau R.J., Hazelrigg S.R., Altorki N.K., Naunheim K.S., Zwischenberger J.B., Kent M., Yim A.P. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(2):156–61. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00493-0.
 61. Techavichit P., Hicks M.J., Lopez-Terrada D.H., Quintanilla N.M., Guillermin R.P., Sarabia S.F., Sayeed J.G., Paulino A.C., Muscal J.A., Okcu M.F., Chintagumpala M. Mucoepidermoid carcinoma in children: a single institutional experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):27–31. doi: 10.1002/psc.25681.
 62. Grigoletto V., Tagarelli A., Atzeni C., Cecchetto G., Indolfi P., De Pasquale M.D., De Leonardi F., Coppadoro B., Sorbara S., Chiaravalli S., Ferrari A., Bisogno G. Pleuropulmonary blastoma: a report from the TREP (Tumori Rari in Eta Pediatrica) Project. *Tumori.* 2020;106(2):126–32. doi: 10.1177/0300891619871344.

Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы)

Е.А. Бровкина

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

Контактные данные: Евгения Аркадьевна Бровкина evgenia.brovkina@dgoi.ru

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — ключевое звено в развитии тромботических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье рассмотрены биохимические и молекулярные механизмы ЭД. Особое внимание уделено роли ЭД в развитии тромбозов у пациентов после спленэктомии. У детей ЭД может быть вызвана врожденными патологиями, хроническими заболеваниями или хирургическими вмешательствами, что делает проблему особенно актуальной в педиатрии. Описаны современные методы диагностики, а также их ограничения в педиатрической практике. Рассмотрены потенциальные терапевтические подходы, однако единые стандарты лечения отсутствуют. Статья акцентирует внимание на важности изучения ЭД как значимого фактора риска, требующего новых подходов в педиатрии и детской гематологии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, тромботические осложнения, спленэктомия, оксид азота, оксидативный стресс, системное воспаление, диагностика, тромбоцитоз, детская гематология

Для цитирования: Бровкина Е.А. Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):55–61.

Информация об авторе

Е.А. Бровкина: врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: evgenia.brovkina@dgoi.ru

Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children with postoperative thrombocytosis (literature review)

E.A. Brovkina

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

Endothelial dysfunction (ED) is a key factor in the development of thrombotic complications and cardiovascular diseases. The article examines the biochemical and molecular mechanisms of ED. Special attention is given to the role of ED in the development of thrombosis in patients after splenectomy. In children, ED can be caused by congenital pathologies, chronic diseases, or surgical interventions, making this issue particularly relevant in pediatrics. Modern diagnostic methods are described, along with their limitations in pediatric practice. Potential therapeutic approaches are discussed, although standardized treatment protocols are lacking. The article emphasizes the importance of studying ED as a significant risk factor that requires new approaches in pediatrics and pediatric hematology.

Key words: endothelial dysfunction, thrombotic complications, splenectomy, nitric oxide, oxidative stress, systemic inflammation, diagnosis, thrombocytosis, pediatric hematology

For citation: Brovkina E.A. Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children with postoperative thrombocytosis (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):55–61.

Information about the author

E.A. Brovkina: Hematologist of the Consultative Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgenia.brovkina@dgoi.ru

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

Эндотелий представляет собой рецепторно-эффакторный орган, участвующий в регуляции сосудисто-тканевого гомеостаза [1]. Нормальное функционирование эндотелия обуславливает поддержание адекватного баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, противотромботической и протромботической активностью, а его нарушение является эндотелиальной дисфункцией (ЭД).

Одной из важнейших функций эндотелия является выработка оксида азота (NO), снижение синтеза и уменьшение биодоступности которого характеризует ЭД. В условиях дефицита NO происходит усиление действия вазоконстрикторных и протромботических факторов [2], увеличение проницаемости сосудистой стенки, воспаление и ускорение атерогенеза [3].

Существует множество причин развития ЭД и в большинстве случаев она возникает вследствие

воздействия эндогенных факторов, между тем в ряде публикаций указывается на наличие врожденных и генетических патологий, способствующих развитию ЭД как у взрослых, так и у детей в раннем возрасте [4, 5]. Такие хронические заболевания, как сахарный диабет (СД), ожирение, артериальная гипертензия, заболевания легких, а также вредные привычки (курение, неправильное питание, низкая физическая активность) и хронический стресс являются общепринятыми факторами риска ЭД [3]. К наиболее частым причинам ЭД у детей относят врожденные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), перинатальные осложнения, системные воспалительные инфекционные и аутоиммунные заболевания (ювенильный артрит, системная красная волчанка и др.) [6, 7]. Кроме того, ЭД может значительно повышать риск тромбозов среди пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, в том числе и в детском возрасте [8].

Биохимические и молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции

Биохимические и молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ЭД, представляют собой сложный патогенетический процесс, вследствие которого происходит нарушение нормального функционирования эндотелия. Эти процессы включают снижение синтеза и активности вазоактивных веществ, оксидативный стресс, системное воспаление, а также изменения в экспрессии и функциональности отдельных групп клеточных рецепторов и сигнальных молекул [4, 9].

ЭД характеризуется снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающей превращение L-аргинина в NO, а также повышенным разрушением молекул NO в присутствии активных форм кислорода (АФК). Снижение биодоступности NO приводит к нарастанию вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, повышению активности моноцитов, их адгезии к эндотелию и ускорению процессов атерогенеза [10].

Нарушение сигнальных путей инсулиновых рецепторов также способствует снижению синтеза NO, повышению концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и С-реактивного белка, а также усилению активности эндотелина-1 (ЭТ-1), который проявляет выраженные вазоконстрикторные свойства [11].

Синтез eNOS и активность ЭТ-1 представляют собой основные элементы в системе регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Эти процессы обладают определенными функциональными особенностями у детей по сравнению со взрослыми и отражают возрастные изменения в сосудистой физиологии [9].

В детском возрасте эндотелий характеризуется высокими регенеративными возможностями и адаптацией к изменениям гемодинамики [12]. Активность eNOS у детей значительно выше, чем у взрослых, что отчасти объясняется высоким уровнем окисленной

формы никотинамидадениндинуклеотида, концентрация которого снижается с возрастом и обусловлена необходимостью поддержания адекватной сосудистой функции в условиях роста и развития организма ребенка [13].

ЭТ-1 — мощный вазоконстриктор, играющий важную роль в регуляции сосудистого тонуса как у взрослых, так и у детей, у которых в основном ассоциируется с системным воспалением. По результатам опубликованных исследований, у пациентов с серповидно-клеточной анемией ЭТ-1 и его рецепторы рассматриваются в качестве перспективной терапевтической мишени, поскольку концентрация ЭТ-1 прямо коррелирует с частотой вазоокклюзионных кризов [14].

Оксидативный стресс, развивающийся в результате нарушения баланса между производством АФК и активностью механизмов антиоксидантной защиты, является одной из основных причин ЭД. В условиях дефицита ферментов АФК могут повреждать непосредственно эндотелиальные клетки, модифицировать липопротеины низкой плотности, способствовать инактивации NO [15].

Генетические причины развития ЭД являются предметом большого количества исследований, поскольку представляют собой фундаментальную составляющую в понимании патогенеза данного состояния [5]. В последнее десятилетие многие авторы придают важное значение генетической предрасположенности в развитии ЭД, особенно в контексте полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в синтезе и метаболизме таких ключевых медиаторов эндотелиальной функции, как NO и ЭТ-1, что может предрасполагать к развитию ЭД уже в раннем возрасте [16, 17].

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии тромбозов

Большое значение в поддержании сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза играет NO, повышение синтеза которого ведет к подавлению адгезии и агрегации тромбоцитов, снижению пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшению экспрессии адгезионных молекул на поверхности эндотелия [18]. В результате ЭД, снижения синтеза NO и его биодоступности происходит усиление вазоконстрикции, повышение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, что способствует формированию атеросклеротических бляшек и атеротромбозу [15].

В основе нарастания дисбаланса между противотромботическими и протромботическими механизмами, с одной стороны, лежат снижение активности NO и простациклина, являющихся естественными ингибиторами агрегации тромбоцитов, и увеличение выработки фактора фон Виллебранда (vWF) фибриногена, а также повышение экспрессии тканевого фактора, способствующее активации коагуляционного гемостаза и тромбообразованию, с другой стороны [19]. В условиях циркуляции провоспалительных цитокинов значительно усиливается экспрессия

молекул адгезии, активность моноцитов и тромбоцитов, увеличивается вязкость крови, что существенно повышает риск тромбообразования [20].

Особое внимание ряда исследователей направлено на изучение эндотелиальной функции у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ). В одном из исследований продемонстрировали связь мутаций в генах *JAK2V617F* и *CALR* с наличием признаков ЭД у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией (ИП) [17].

Аналогичные результаты были представлены в работе M. Catigione et al., где мутация гена *JAK2V617F* ассоциировалась с дисфункцией эндотелия, повышенным риском тромбозов и ССЗ [21].

Исследование, основанное на анализе историй болезни 53 пациентов с ИП и верифицированной мутацией гена *JAK2*, показало, что ЭД способствует протромбогенезу. Кроме того, больные ИП характеризовались более высокой концентрацией vWF по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [22]. Авторы работы предположили, что ЭД и ИП могут быть ассоциированы с двумя факторами. Во-первых, мутация гена *JAK2* активирует сигнальные пути, которые могут напрямую приводить к активации эндотелия и его повреждению. Во-вторых, увеличенная клеточная масса (лейкоциты и тромбоциты) и повышение вязкости крови могут способствовать механическому повреждению эндотелия, что также увеличивает вероятность тромбоза. Таким образом, оба механизма могут обладать синергизмом, обуславливая более высокий риск.

В исследовании, проведенном на мышах с мутацией *JAK2-V617F* (*JAK2-VF*), было показано, что при активации эндотелия у них наблюдалась повышенная экспрессия интегринов $\beta 1/\beta 2$, которые играют важную роль в клеточной адгезии и передаче сигналов во время воспалительных реакций [23]. Выявленная чрезмерная активация ассоциировалась с повышением уровня воспалительных цитокинов (интерлейкин-1 α и интерлейкин-1 β) и адгезии к эндотелиоцитам.

Ассоциация количества тромбоцитов с эндотелиальной дисфункцией и риском тромбоза

Взаимосвязь между тромбоцитозом и ЭД является предметом научного интереса, поскольку оба состояния потенциально могут способствовать гиперкоагуляции и увеличивать риск тромбообразования. В то же время, ЭД, которая включает нарушение баланса между вазодилаторными и констрикторными механизмами, опосредовано может способствовать прокоагулянтному состоянию [24]. Однако для подтверждения этой взаимосвязи требуется дальнейшее изучение проблемы.

Спленэктомия и ее роль в развитии послеоперационного тромбоцитоза и эндотелиальной дисфункции

Отдельного внимания заслуживают тромбоцитозы, ассоциированные со спленэктомией. Хирургическое лечение является травмирующим фактором,

и в раннем послеоперационном периоде сопряжено с воспалением, нарушением эндотелиальной функции и повышенным риском тромботических осложнений [25]. Послеоперационный тромбоцитоз часто считается реактивным и обусловлен как активацией регенеративных процессов после хирургического вмешательства и воспалением, так и утратой селезенки, выполнявшей важнейшую роль в регуляции количества тромбоцитов. В свою очередь, высокая концентрация тромбоцитов потенциально может оказывать дополнительное влияние на степень риска послеоперационных тромбозов [26].

Согласно опубликованным данным, послеоперационный тромбоцитоз выявляется у 80 % пациентов, перенесших спленэктомию [27].

Критическим количеством тромбоцитов, связанным с повышенным риском тромбоза у детей, обычно считается число, превышающее $1000,0 \times 10^9/\text{л}$ [28]. Однако риск тромбоза может возрасти и при более низкой концентрации тромбоцитов, особенно в условиях присутствия иных факторов риска: нарушение свертываемости крови, наличие хронических заболеваний или длительная иммобилизация [29].

В итальянском исследовании отмечается, что частота тромбоэмболических осложнений у детей после спленэктомии достигает 10 %, а риск тромбозов достоверно ассоциирован с промежуточной β -талассемией, врожденной дизэритропоэтической анемией и дефицитом пируваткиназы [30]. Патофизиологическими аспектами высокой частоты осложнений могут являться проагрегантное состояние крови, связанное с постспленэктомическим тромбоцитозом, высвобождение внутриклеточных компонентов, таких как аденозиндифосфат, усиливающих активацию тромбоцитов, снижение кислородной емкости крови, компенсаторное усиление кровотока и повышение вязкости крови.

В исследовании S.B.Troendle et al. было установлено, что дети с наследственным сфероцитозом также имеют более высокий риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде [31]. Авторы указали на то, что высокий уровень риска может быть обусловлен часто наблюдаемым после оперативного лечения устойчивым увеличением количества тромбоцитов, сохраняющимся на протяжении нескольких лет, а также сочетанием тромбоцитоза с повышением уровня гемоглобина сверх возрастной нормы, увеличением вязкости крови.

Наряду с тромбоцитозом спленэктомия ассоциируется с рядом изменений в системе кровообращения, такими как повышение гемоглобина, а также более высокие уровни холестерина, которые могут оказывать значимое влияние на эндотелиальную функцию и также увеличивать риск тромбоза [32]. Хирургические вмешательства сопровождаются выраженным стрессом для организма, а также провоспалительными изменениями. Повышение концентрации циркулирующих цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов может способствовать развитию и поддер-

жанию ЭД в послеоперационном периоде, а удаление селезенки как одного из основных органов депонирования крови неизбежно приводит к изменениям гемодинамики, что также оказывает дополнительное влияние на эндотелий сосудов [32, 33]. Сочетание тромбоцитоза и нарушения функций эндотелия определяет повышенный риск развития тромботических осложнений у пациентов после спленэктомии, которые могут носить как системный, так и локальный характер. Персистирующее воспаление ассоциировано с развитием системной ЭД, тогда как локальные тромбозы могут возникать в местах с высокой гемодинамической нагрузкой на сосудистую стенку или на фоне уже существующего повреждения эндотелия в условиях повышенной вязкости крови.

Несмотря на наличие публикаций, посвященных проблеме тромботических осложнений после спленэктомии, прямой зависимости в цепочке спленэктомия—тромбоцитоз—тромбоз до сих пор однозначно не установлено. Ряд авторов указывают на отсутствие значимой связи между реактивным постспленэктомическим тромбоцитозом и риском послеоперационных тромбозов, в частности у пациентов без ХМПЗ [34].

В исследовании Gelas et al. представлены данные о том, что тромбоз воротной вены после лапароскопической спленэктомии у детей является относительно редким осложнением и может развиваться в 5–10 % случаев, а в качестве факторов риска были определены большой размер селезенки, тромбоцитоз и онкологические заболевания [35].

В своем систематическом обзоре Krauth et al. указывают, что риск тромбозов селезеночной и портальной вен после спленэктомии в среднем составлял 12,3 % и чаще всего развивался в срок 8–12 дней после операции. И хотя в настоящее время связь между хирургическим лечением и тромбозом остается недоказанной, а существующие клинические исследования носят ограниченный характер, авторы делают акцент на том, что большая частота тромбозов наблюдается у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и наследственными гемолитическими анемиями, включая промежуточную талассемию и наследственный сфероцитоз, тогда как у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией и после травматической спленэктомии риск существенно ниже [36].

Эти данные подчеркивают важность внимания к риску тромботических осложнений после выполнения спленэктомии, несмотря на недостаточность специфических рекомендаций для профилактики и лечения тромбоэмболических событий после удаления селезенки.

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции

Несмотря на сложность объективной оценки функции эндотелия, в современной практике используются различные лабораторные и инструментальные тесты, позволяющие изучить биохимические маркеры и гемодинамические показатели, связанные с ЭД.

Лабораторная диагностика ЭД основана на оценке концентрации NO и его метаболитов, ЭТ-1 и провоспалительных маркеров: С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ФНО-α [37]. Ряд тестов могут быть использованы для определения количества различных маркеров, таких как vWF, Е-селектин и других молекул адгезии [38].

«Золотым стандартом» в изучении функции эндотелия является ультразвуковая оценка поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Данный метод основан на измерении диаметра плечевой артерии до и после индуцированного окклюзионного ишемического стресса, который стимулирует увеличение кровотока и вазодилатацию [39]. Выполнение данного теста у детей обычно ограничено в силу анатомических и физиологических особенностей. У детей раннего возраста плечевая артерия отличается малым калибром по сравнению со взрослыми пациентами, в этой связи врачом может быть выбрана иная артерия, более доступная для ультразвукового исследования [40]. Кроме того, для обеспечения эффективной окклюзии без чрезмерного дискомфорта или повреждения мягких тканей важно использовать детские манжеты подходящего размера.

У детей младшего возраста результаты окклюзионной пробы могут значительно колебаться из-за особенностей их сосудистой системы и регуляции кровотока. По сравнению со взрослыми сосуды у детей отличаются повышенной эластичностью и адаптивностью к изменениям в кровообращении, что усложняет стандартизацию теста и делает результаты более вариабельными. Кроме того, дети могут испытывать беспокойство или неудобство, что может существенно влиять на полученные результаты, поскольку стресс вызывает изменения в кровотоке и колебания сосудистого тонуса, что требует тщательного мониторинга и корректировки продолжительности окклюзии.

Также важно учитывать, что у детей отсутствуют четко установленные нормативные значения для интерпретации теста, так как возрастные и физиологические различия между детьми могут приводить к значительным колебаниям результатов. При интерпретации теста важно учитывать клинические данные конкретного ребенка, такие как возраст, состояние здоровья и наличие сопутствующих заболеваний [41].

Таким образом, ПЗВД может рассматриваться в качестве потенциально эффективного инструмента для оценки эндотелиальной функции у детей после хирургических вмешательств, однако с учетом ряда существенных ограничений. Тест требует адаптации к особенностям детской сосудистой системы, включая выбор подходящего времени окклюзии, использование специальных манжет и учет возраста. Кроме того, интерпретация результатов осложняется отсутствием установленных нормативных значений для разных возрастных групп, что требует тщательного учета клинических данных и индивидуальных особенностей пациента. Без стандартизированных нормативов и более точных методик ПЗВД остается

перспективным, но ограниченным инструментом для оценки эндотелиальной функции в педиатрической практике.

Относительно новым методом оценки ЭД служит тонометрия эндотелия периферических артерий, известная как EndoPAT (Endothelial Peripheral Arterial Tone) [42]. Метод основан на оценке изменений объема крови и артериального тонуса в конечностях. Исследование проводится с помощью специальных датчиков, которые надеваются на пальцы рук пациента и позволяют обнаруживать даже незначительные изменения в кровотоке, вызванные эндотелий-опосредованной вазодилатацией.

Терапевтические опции эндотелиальной дисфункции

В настоящее время критерии диагностики ЭД существенно ограничены. В качестве ключевых диагностических маркеров могут выступать повышенные уровни молекул адгезии, vWF и провоспалительных цитокинов, а также снижение NO [43, 44]. ПЗВД и EndoPAT хотя и могут быть рассмотрены в качестве инструментов функциональной оценки, тем не менее требуют адаптации для детей. Четких критериев и показаний к проведению неспецифической терапии тромботических осложнений у детей нет. Однако некоторые авторы, например Stringer et al., указывают, что рутинное применение антиагрегантных препаратов не рекомендуется, но рассматривается у детей с очень большим размером селезенки [27].

Важно отметить, что терапия ЭД, и реактивного тромбоцитоза у детей не стандартизирована [27], а разрабатываемые подходы к лечению должны быть индивидуализированы и зависеть от основных причин, степени тяжести состояния и общего состояния ребенка [45].

К основным причинам, которые могут оказать влияние на выбор терапии ЭД, можно отнести хронические воспалительные заболевания (например, ювенильный артрит, системная красная волчанка), метаболические расстройства, такие как СД и ожирение, а также сердечно-сосудистые патологии, включая врожденные пороки сердца и артериальную гипертензию [46]. Кроме того, перенесенные хирургические вмешательства, в частности спленэктомия, и состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением или тромбоцитозом, также могут требовать индивидуализированного подхода в лечении ЭД, однако накопленные данные в настоящее время не позволяют сформулировать четкие клинические рекомендации и требуют дальнейшего изучения.

В педиатрической практике применение лекарственных средств для коррекции ЭД ограничено, однако эффекты отдельных препаратов могут представлять существенный интерес. Так, применение статинов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов в ряде ограниченных клинических исследований продемонстрировало значимый положительный эффект на функциональное состояние эндотелия.

Препараты из группы статинов могут применяться у детей с семейной гиперхолестеринемией, однако в ряде исследований было установлено, что статины способны улучшать эндотелиальную функцию благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, а их прием характеризуется высоким профилем безопасности у взрослых пациентов [47, 48].

Нестероидные противовоспалительные средства и некоторые биологические агенты, такие как ингибиторы ФНО- α (например, этанерцепт), применяются для лечения различных воспалительных заболеваний и могут способствовать улучшению функции эндотелия за счет снижения уровня циркулирующих цитокинов [49].

Несмотря на то, что эффективность применения таких антиоксидантов, как витамины С и Е, носит неоднозначный характер, их прием может способствовать уменьшению оксидативного стресса и улучшению эндотелиальной функции [50, 51].

Лекарственным препаратом с заявленными антиоксидантными свойствами также является N-ацетилцистеин. Предполагалось, что его прием может значимо улучшить эндотелиальную функцию, однако в исследовании Jeremias A. et al. было показано, что прием N-ацетилцистеина 900 мг/сут у пациентов с СД 1-го типа не приводил к значимому улучшению показателя ПЗВД, однако отмечалось статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка, что указывает на потенциальное уменьшение выраженности системного воспаления [52]. Важно отметить, что существенным ограничением данного исследования являлся малый объем выборки, не позволяющий достичь адекватной статистической мощности для верификации истинно отрицательного результата.

В настоящее время единых подходов к терапии ЭД не определено, между тем разработка оптимальных терапевтических стратегий для коррекции эндотелиальной функции у пациентов с реактивным постспленэктомическим тромбоцитозом потенциально может способствовать снижению частоты осложнений как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периодах.

Заключение

Несмотря на существующие достижения в изучении механизмов ЭД, по-прежнему остается высокой потребность в более глубокой оценке ее особенностей у детей и выявлении взаимосвязей между нарушением функции эндотелия и риском тромботических осложнений, в том числе у пациентов с хронической гемолитической анемией после хирургических вмешательств, таких как спленэктомия.

Хирургические вмешательства могут оказывать значительное влияние на эндотелиальную функцию, что связано с различными факторами, включая операционный стресс, воспаление, изменения гемодинамики. В свою очередь, ЭД может являться значимым

звеном в патогенезе тромбозов, особенно у детей с послеоперационным тромбоцитозом.

Существующие методы диагностики ЭД представляют собой эффективные инструменты, однако необходимо проведение дополнительных исследований для адаптации и оптимизации применения данных методов в детской популяции.

Особый исследовательский интерес представляет проведение длительных проспективных исследований для изучения влияния ЭД у детей с реактивным

постспленэктомическим тромбоцитозом на отдаленный прогноз, в том числе оценку рисков развития ССЗ.

Улучшение понимания роли ЭД, совершенствование методов диагностики и разработка оптимальных терапевтических стратегий для детей с тромбоцитозом, в том числе перенесших спленэктомию в связи с хронической гемолитической анемией, остаются приоритетными задачами в современной педиатрии и детской гематологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шилов А.В., Мнихович М.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Кактурский Л.В., Рудницкий С.В., Нечаев Л.В. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017;6(2):115–21. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-121. [Shilov A.V., Mnikhovich M.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kakturskiy L.V., Rudnitskiy S.V., Nechaev L.V. Morphological changes in the wall of vessels in endothelial dysfunction. Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(2):115–21. (In Russ.).]
2. Раваева М.Ю., Чуян Е.Н., Древетняк Н.А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2013;26(4(65)):147–57. [Ravaeva M.Yu., Chuyan E.N., Drevetnyak N.A. The role of nitric oxide in the development of endothelial dysfunction. Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya = Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2013;26(4(65)):147–57. (In Russ.).]
3. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;(4):8–17. [Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2018;(4):8–17. (In Russ.).]
4. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. Biomedicine. 2021;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicine9070781.
5. Wybranska I. Genetic Markers of Endothelial Dysfunction. Endothelial Dysfunction – A Novel Paradigm. Published online. doi: 10.5772/intechopen.109272. [Electronic resource]; <https://www.intechopen.com/chapters/85824>.
6. Çiftel M., Atas N., Yilmaz O. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. Eur J Pediatr. 2022;181(1):91–7. doi: 10.1007/s00431-021-04136-6.
7. Lee W.F., Wu C.Y., Yang H.Y., Lee W.I., Chen L.C., Ou L.S., Huang J.L. Biomarkers associating endothelial dysregulation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):69. doi: 10.1186/s12969-019-0369-7.
8. Chia Y.C., Siti Asmaa M.J., Ramli M., Woon P.Y., Johan M.F., Hassan R., Islam M.A. Molecular Genetics of Thrombotic Myeloproliferative Neoplasms: Implications in Precision Oncology. Diagnostics (Basel). 2023;13(1):163. doi: 10.3390/diagnostics13010163.
9. Genovesi S., Giussani M., Orlando A., Lieti G., Viazzi F., Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2022;37(3):537–45. doi: 10.1007/s00467-021-05144-2.
10. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34–41. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41. [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popiekhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2019;64(1):34–41. (In Russ.).]
11. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(6):423–36. doi: 10.1002/dmrr.634. PMID: 16506274.
12. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. Stem Cells Int. 2016;2016:9762959. doi: 10.1155/2016/9762959.
13. Csiszar A., Tarantini S., Yabluchanskiy A., Balasubramanian P., Kiss T., Farkas E., Baur J.A., Ungvari Z. Role of endothelial NAD⁺ deficiency in age-related vascular dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(6):H1253–66. doi: 10.1152/ajpheart.00039.2019.
14. Inostroza-Nieves Y., Rivera A., Romero J.R. Blockade of endothelin-1 receptor B regulates molecules of the major histocompatibility complex in sickle cell disease. Front Immunol. 2023;14:1124269. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124269.
15. Victor V.M., Rocha M., Solá E., Bañuls C., Garcia-Malpartida K., Hernández-Mijares A. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. Curr Pharm Des. 2009;15(26):2988–3002. doi: 10.2174/138161209789058093.
16. Zhang G., Yu H., Su J., Chi C., Su L., Wang F., Zheng Y., Xie B., Kang K. Identification of Key Genes Associated with Endothelial Cell Dysfunction in Atherosclerosis Using Multiple Bioinformatics Tools. Biomed Res Int. 2022;2022:5544276. doi: 10.1155/2022/5544276.
17. Aoyama R., Kubota Y., Tara S., Wakita S., Yamaguchi H., Shimizu W., Takano H. Vascular Endothelial Dysfunction in Myeloproliferative Neoplasms and Gene Mutations. Int Heart J. 2022;63(4):661–8. doi: 10.1536/ihj.22-003.
18. Zhang G., Yu H., Su J., Chi C., Su L., Wang F., Zheng Y., Xie B., Kang K. Identification of Key Genes Associated with Endothelial Cell Dysfunction in Atherosclerosis Using Multiple Bioinformatics Tools. Biomed Res Int. 2022;2022:5544276. doi: 10.1155/2022/5544276.
19. Chirkov Y.Y., Nguyen T.H., Horowitz J.D. Impairment of Anti-Aggregatory Responses to Nitric Oxide and Prostacyclin: Mechanisms and Clinical Implications in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1042. doi: 10.3390/ijms23031042.
20. Kohli S., Shahzad K., Jouppila A., Holthöfer H., Isermann B., Lassila R. Thrombosis and Inflammation-A Dynamic Interplay and the Role of Glycosaminoglycans and Activated Protein C. Front Cardiovasc Med. 2022;9:866751. doi: 10.3389/fcvm.2022.866751.
21. Castiglione M., Jiang Y.-P., Mazzeo C., Lee S., Chen J.-S., Kaushansky K., Yin W., Lin R.Z., Zheng H., Zhan H. Endothelial JAK2V617F mutation leads to thrombosis, vasculopathy, and cardiomyopathy in a murine model of myeloproliferative neoplasm. J Thromb Haemost. 2020;18(12):3359–70. doi: 10.1111/jth.15095.
22. Mahmood I., Hamdan F., Al-Tameemi W. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera. Iraqi J Hematol. 2018;7:8. doi: 10.4103/IJH.IJH_32_17.
23. Baldauf C.K., Charakopoulos E., Böttcher M., Zeremski V., Mouggiakos D., Schraven B., Fischer T. JAK2-V617F Promotes up-Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines Including IL-1 upon Adhesion-Induced Activation of β1/β2 Integrins. Blood. 2023;142(Suppl 1):2749. doi: 10.1182/blood-2023-174058.

24. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9:1057. doi: 10.7150/IJBS.7502.
25. Saghaizadeh A., Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:272–85. doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2016.01.007.
26. Ejikeme C., Elkattawy S., Kayode-Ajala F. Reactive thrombocytosis after splenectomy in hereditary spherocytosis: Case report and literature review. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8. doi: 10.12890/2021_002673.
27. Stringer M.D., Lucas N. Thrombocytosis and portal vein thrombosis after splenectomy for paediatric haemolytic disorders: How should they be managed? *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1184–8. doi: 10.1111/jpc.14227.
28. Zulkafli Z., Janaveloo T., Rahman W.S.W.A. Extreme thrombocytosis in a child: Laboratory approaches and diagnostic challenges. *Oman Med J.* 2019;34:336–40. doi: 10.5001/omj.2019.65.
29. Rodeghiero F., Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158(1):16–29. doi: 10.1111/J.1365-2141.2012.09146.X.
30. Ferrara M., Bertocco F., Ferrara D., Capozzi L. Postsplenectomy Thromboembolic Risk in Children with Hematologic Disorders: Case Report. *J Blood Disord Transfus.* 2014;5(8). doi: 10.4172/2155-9864.1000225.
31. Troendle S.B., Adix L., Cray S.E., Buchanan G.R. Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(6):781–5. doi: 10.1002/pbc.21319.
32. Autoimmune Thrombocytopenia. Y. Ishida, Y. Tomiyama (eds.) Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. Pp. 159–64. doi: 10.1007/978-981-10-4142-6_15.
33. Guo B., Pan J., Shen Y., Zhang Q., Wang Z., Huang L., Yu Q. Platelet's Rule of Change and Clinical Significance before and after Splenectomy. *Am J Surg.* 2019;1;85(11):1288–93. PMID: 31775973.
34. Zvizdic Z., Kovacevic A., Milisic E., Jonuzi A., Vranic S. Clinical course and short-term outcome of postsplenectomy reactive thrombocytosis in children without myeloproliferative disorders: A single institutional experience from a developing country. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237016. doi: 10.1371/journal.pone.0237016.
35. Gelas T., Scalabre A., Hameury F., Dubois R., Grosos C., Mouriquand P.D., Mure P.-Y. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy during childhood. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:218–22. doi: 10.1007/s11239-013-1037-2.
36. Krauth M., Lechner K., Neugebauer E.A.M., Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention – an unresolved issue. *Haematologica.* 2008;93(8):1227–32. doi: 10.3324/haematol.12682.
37. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J.S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5):397–410. doi: 10.3324/haematol.12682.
38. Gagnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5620314. doi: 10.1155/2017/5620314.
39. Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Harris R.A. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J Vis Exp.* 2016;(110):54011. doi: 10.3791/54011.
40. Hopkins N.D., Dengel D.R., Stratton G., Kelly A.S., Steinberger J., Zavala H., Marlatt K., Perry D., Naylor L.H., Green D.J. Age and sex relationship with flow-mediated dilation in healthy children and adolescents. *J Appl Physiol.* 2015;119(8):926–33. doi: 10.1152/jappphysiol.01113.2014.
41. Evanoff N.G., Kelly A.S., Steinberger J., Dengel D.R. Peak Shear and Peak Flow Mediated Dilation: A Time Course Relationship. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(3):182. doi: 10.1002/JCU.22324.
42. Jakubowski M., Turek-Jakubowska A., Szahidewicz-Krupska E., Gawrys J., Doroszko A. Profiling the endothelial function using both peripheral artery tonometry (EndoPAT) and Laser Doppler Flowmetry (LD) – Complementary studies or waste of time? *Microvasc Res.* 2020;130:104008. doi: 10.1016/J.MVR.2020.104008.
43. Dri E., Lampas E., Lazaros G., Lazarou E., Theofilis P., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life.* 2023;13(6):1420. doi: 10.3390/life13061420.
44. Kutikhin A., Shishkova D., Velikanova E., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood–Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Phys.* 2022;58:781–806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
45. Hafsari A., Ridha N.R. Reactive thrombocytosis in children. *Int J Health Sci Med Res.* 2022;1(2):111–32. doi: 10.37905/ijhsmr.v1i2.14134.
46. Deshpande D., Janero D., Amiji M. Therapeutic strategies for endothelial dysfunction. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(12):1637–54. doi: 10.1517/14712598.2011.625007.
47. De Jongh S., Lilien M.R., Op'T Roodt J., Stroes E.S.G., Bakker H.D., Kastelein J.J.P. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2117–21. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02593-7.
48. Kavey R.W., Manlhiot C., Runekles K., Collins T., Gidding S.S., Demczko M., Clauss S., Harahsheh A.S., Mietus-Synder M., Khoury M., Madsen N., McCrindle B.W. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open.* 2020;2(6):473–82. doi: 10.1016/j.cjco.2020.06.002.
49. Răzvan-Valentin S., Güler S., Utkan T., Şahin T.D., Gacar G., Yazir Y., Rencher S.F., Mircea L., Cristian B., Bogdan P., Utkan N.Z. Etanercept Prevents Endothelial Dysfunction in Cafeteria Diet-Fed Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2138. doi: 10.3390/ijerph19042138.
50. Cazeau R.M., Huang H., Bauer J.A., Hoffman R.P. Effect of Vitamins C and E on Endothelial Function in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3271293. doi: 10.1155/2016/3271293.
51. Bayat M., Daei S., Ziamajidi N., Abbasalipourkabir R., Nourian A. The protective effects of vitamins A, C, and E on zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs)-induced liver oxidative stress in male Wistar rats. *Drug Chem Toxicol.* 2023;46(2):209–18. doi: 10.1080/01480545.2021.2016809.
52. Jeremias A., Soodini G., Gelfand E., Xu Y., Stanton R.C., Horton E.S., Cohen D.J. Effects of N-acetyl-cysteine on endothelial function and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Int.* 2009;4(1):e7. doi: 10.4081/hi.2009.e7.

Статья поступила в редакцию: 14.03.2024. Принята в печать: 08.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 14.03.2024. Accepted for publication: 08.12.2024.

Случай успешного применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с рефрактерной формой герминогенно-клеточной опухоли

К.А. Сергеев¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.З. Алиев¹, Н.А. Бурлака¹, О.А. Капкова¹, Т.И. Потемкина¹, К.В. Митраков¹, А.П. Казанцев¹, А.С. Темный¹, Д.С. Смирнова¹, И.Ю. Трушкова¹, В.С. Ермакова¹, П.А. Керимов¹, М.Д. Малова¹, Н.Г. Степанян¹, Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, Г.М. Муфтахова¹, И.О. Костарева¹, М.В. Рубанская¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Карина Андреевна Сергеев karina_s19@mail.ru

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из плюрипотентных зародышевых клеток, диагностируемых чаще у младенцев, детей раннего возраста, подростков и молодых взрослых, и характеризующихся различными локализацией, гистологической картиной, клиническим течением и прогнозом. Несмотря на достаточно высокую эффективность современных стандартных протоколов химиотерапии (ХТ) при ГКО, большую сложность представляет лечение их рецидивов и рефрактерных форм, составляющих до 30–40 % в структуре всех ГКО и имеющих крайне неблагоприятный прогноз. В настоящее время нет единой стратегии терапии рецидивов и рефрактерных форм ГКО, однако в мировой и отечественной литературе представлены данные об успешном применении у таких пациентов высокодозной ХТ (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Для разработки и оптимизации протоколов данного метода терапии, а, следовательно, и улучшения результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ГКО, необходим анализ большего числа исследований различных трансплантационных центров, работающих в этом направлении. В статье представлены актуальные литературные данные по применению ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ГКО, а также клинический случай успешного проведения 2 курсов ВДХТ с ауто-ТГСК в тандемном режиме у ребенка с рефрактерной формой ГКО с последующим сохранением полной ремиссии в течение 2 лет.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, герминогенно-клеточные опухоли, дети

Для цитирования: Сергеев К.А., Мачнева Е.Б., Алиев Т.З., Бурлака Н.А., Капкова О.А., Потемкина Т.И., Митраков К.В., Казанцев А.П., Темный А.С., Смирнова Д.С., Трушкова И.Ю., Ермакова В.С., Керимов П.А., Малова М.Д., Степанян Н.Г., Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Муфтахова Г.М., Костарева И.О., Рубанская М.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Случай успешного применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с рефрактерной формой герминогенно-клеточной опухоли. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):62–9.

Информация об авторах

К.А. Сергеев: 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>

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

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>

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>

О.А. Капкова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olga.kap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

Т.И. Потемкина: 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>

К.В. Митраков: 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: i@kmitrakov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

- А.С. Темный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
- 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>
- И.Ю. Трушкова: 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: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>
- В.С. Ермакова: 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: se-vrnk@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>
- П.А. Керимов: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
- М.Д. Малова: врач-трансфузиолог 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: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>
- Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог 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: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>
- Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159
- А.М. Сулейманова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
- Г.М. Муфтахова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>
- 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>
- М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
- 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>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

К.А. Сергеев, Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Т.З. Алиев, Н.А. Булака, О.А. Капкова, А.С. Темный, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Г.М. Муфтахова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, Д.С. Смирнова, И.Ю. Трушкова, В.С. Ермакова, М.Д. Малова, Н.Г. Степанян: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.П. Казанцев, П.А. Керимов, И.О. Костарева, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи

A case of successful use of a tandem regimen of high-dose polychemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in a child with a refractory form of germ cell tumor

K.A. Sergeenko¹, E.B. Machneva^{1, 2}, T.Z. Aliev¹, N.A. Burlaka¹, O.A. Kapkova¹, T.I. Potemkina¹, K.V. Mitrakov¹, A.P. Kazantsev¹, A.S. Temnyy¹, D.S. Smirnova¹, I.Yu. Trushkova¹, V.S. Ermakova¹, P.A. Kerimov¹, M.D. Malova¹, N.G. Stepanyan¹, G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, G.M. Muftakhova¹, I.O. Kostareva¹, M.V. Rubanskaya¹, 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;

²Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Germ cell tumors (GCTs) are a heterogeneous group of tumors that develop from pluripotent germ cells, diagnosed most often in infants, young children, adolescents and young adults, and are characterized by different localization, histological picture, clinical course and prognosis. Despite the fairly high efficiency of modern standard chemotherapy protocols for GCTs, the treatment of their relapses and refractory forms, which make up to 30–40 % of all GCTs and have an extremely unfavorable prognosis, is very difficult. Currently, there is no single strategy for the treatment of relapses and refractory forms of GCTs, however, the world and domestic literature presents data on the successful use of high-dose chemotherapy (HDCT) in such patients followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). To develop and optimize protocols for this therapy method, and therefore improve the treatment outcomes for patients with relapses and refractory forms of GCT, it is necessary to analyze a larger number of studies from various transplant centers working in this area. The article presents current literature data on the use of HDCT followed by auto-HSCT in patients with GCT, as well as a clinical case of successful 2 courses of HDCT with auto-HSCT in tandem mode in a child with a refractory form of GCT with subsequent maintenance of complete remission for 2 years.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy, germ cell tumors, children

For citation: Sergeenko K.A., Machneva E.B., Aliev T.Z., Burlaka N.A., Kapkova O.A., Potemkina T.I., Mitnikov K.V., Kazantsev A.P., Temnyy A.S., Smirnova D.S., Trushkova I.Yu., Ermakova V.S., Kerimov P.A., Malova M.D., Stepanyan N.G., Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Muftakhova G.M., Kostareva I.O., Rubanskaya M.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. A case of successful use of a tandem regimen of high-dose polychemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in a child with a refractory form of germ cell tumor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):62–9.

Information about the authors

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>

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

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>

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>

O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.kap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

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>

K.V. Mitnikov: 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: i@kmitnikov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy (Young Children) 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: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

A.S. Temnyy: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 2 (Tumors of the Thoracoabdominal Localization and 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: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

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>

I.Yu. Trushkova: 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: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

V.S. Ermakova: 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: se-vrnk@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>

P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 2 (Tumors of the Thoracoabdominal Localization and 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: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

M.D. Malova: Transfusiologist 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: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist 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: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

G.M. Muftakhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy (Young Children) 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: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

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>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

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>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

K.A. Sergeenko, E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article
T.Z. Aliev, N.A. Burlaka, O.A. Kapkova, A.S. Temnyy, G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, G.M. Muftakhova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references
T.I. Potemkina, K.V. Mitrov, D.S. Smirnova, I.Yu. Trushkova, V.S. Ermakova, M.D. Malova, N.G. Stepanyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, development of article design, preparation of a list of references, composing a resume
A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, I.O. Kostareva, M.V. Rubanskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: development of the article concept, analysis of literary data, 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.

Актуальность

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из плюрипотентных зародышевых клеток, с различной гистологической структурой, локализацией и клиническим течением (таблица), диагностируемых чаще у новорожденных, младенцев, подростков и молодых взрослых. ГКО встречаются сравнительно редко, составляя 1–3 % всех опухолей детского возраста [1–7].

Благодаря современным протоколам лечения COG (Children Oncology Group, США) и MAKEI 2005 (Германия), основанным на химиотерапии (ХТ), включающей препараты цисплатин, эпозид, ифосфамид и блеомицин, удалось добиться значительного увеличения показателей как общей (ОВ), так и бессобытийной (БСВ) выживаемости при лечении пациентов с ГКО всех возрастных групп [8]. При этом прогноз для больных с рефрактерным течением ГКО и рецидивами остается неблагоприятным, а показатели ОВ низкими — от 40,0 до 45,0 % [4, 9].

В случае развития рецидива у пациентов с ГКО, как ее локализованной формы, так и при наличии отдаленных метастазов после проведения терапии 1-й линии с использованием платиносодержащих режимов полихимиотерапии (ПХТ), или в случае рефрактерного течения заболевания, проводится смена ПХТ, а также рассматриваются варианты применения дополнительных терапевтических опций, в том числе высокодозная ХТ (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [10–15], которая была описана еще в работах 1980-х годов при лечении рефрактерных форм/рецидивов ГКО, продемонстрировавших преодоление резистентности опухолевых клеток, приобретенной после терапии алкилирующими агентами, путем интенсификации дозы химиопрепаратов [15]. Введение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных из периферической крови, после ВДХТ позволяет без риска последующей длительной аплазии кроветворения у пациента увеличивать дозу химиопрепаратов в десятки раз, исполь-

Морфологические типы ГКО в зависимости от ее локализации [1]

Morphological types of germ cell tumor (GCT) depending on its localizations [1]

Локализация Localization	Возрастная группа Age group	Тип опухоли Tumor type
Крестцово-копчиковая область Sacrococcygeal region	Новорожденные Newborns	Тератома: зрелая — 65 %, незрелая — 5 %, злокачественные — 30 % (чаще смешанные ГКО и опухоли желточного мешка (ОЖМ)) Teratoma: mature — 65 %, immature — 5 %, malignant — 30 % (most often mixed GCTs and yolk sac tumors (YST))
Средостение Mediastinum	Подростки Adolescents	Зрелая тератома — 60 %, смешанные ГКО — 20 %, эмбриональный рак (ЭР) — 20 % Mature teratoma — 60 %, mixed GCT — 20 %, embryonal carcinoma (EC) — 20 %
Забрюшинная клетчатка Retroperitoneal tissue	Дети до 2 лет Children up to 2 years	Зрелая, незрелая тератомы, редко — злокачественные ГКО Mature, immature teratomas, rarely malignant GCTs
Голова/шея Head/neck	Новорожденные и младенцы Newborns and infants	Зрелая, незрелая тератомы, редко — злокачественные ГКО Mature, immature teratomas, rarely malignant GCTs
Влагалище Vagina	Дети до 3 лет Children up to 3 years	ОЖМ YST
Яичники Ovaries	Дети 11–15 лет Children 11–15 years old	Тератома: зрелая — 65 %, незрелая — 5 %, злокачественные ГКО — 30 %: дисгерминома, ОЖМ, хориокарцинома (ХК), смешанные ГКО Teratoma: mature — 65 %, immature — 5 %, malignant GCT — 30 %: dysgerminoma, YST, choriocarcinoma (CC), mixed GCT
Яички Testicles	Младенцы, подростки Infants, adolescents	Зрелая тератома — 20 %, злокачественные ГКО — 80 %: ОЖМ, ЭР, семинома, смешанные ГКО Mature teratoma — 20 %, malignant GCT — 80 %: YST, EC, seminoma, mixed GCT
Центральная нервная система Central nervous system	Дети до 5 лет Children up to 5 years old	ЭР, герминома, зрелая тератома, ХК EC, germinoma, mature teratoma, CC

зую их дозозависимый противоопухолевый эффект. Данный метод лечения в настоящее время является лучшим вариантом терапии для пациентов с рефрактерными формами/рецидивами ГКО и значениями ОВ около 50,0–60,0 % [11].

Представленный ниже клинический случай демонстрирует эффективность и приемлемый уровень токсичности тандемного режима ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентки с рефрактерной формой ГКО.

Клинический случай

Заболевание у пациентки А. было выявлено в возрасте 1 года, когда мать обнаружила у ребенка образование в области крестца, что послужило поводом для обращения к врачу. По данным компьютерной томографии (КТ), выполненной по месту жительства, у ребенка в крестцово-копчиковой области от уровня S3 определялось мягкотканное образование с неровными и нечеткими контурами размерами 60 × 76 × 74 мм, тесно прилегающее к крестцово-копчиковым позвонкам, опускавшееся в ягодичную область. Кроме того, были выявлены метастатическое поражение легких, костей таза и позвонков, высокая концентрация альфа-фетопротейна (АФП) (525 600 МЕ/мл) и лактатдегидрогеназы (408 Ед/л) в крови. Учитывая диссеминацию опухолевого поражения, данные лабораторных исследований, пациентка была стратифицирована в высокую группу риска. В НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ребенку было проведено 4 курса ПХТ по схеме С-ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин, циклофосфамид) с последующим оперативным лечением. После курсов ПХТ у пациентки отмечались значимое снижение уровня АФП до 24 МЕ/мл и сокращение размеров опухоли на 83,0 %. Следующим этапом выполнено оперативное лечение в объеме удаления опухоли, крестца и резекции S5-позвонка. По данным гистологического исследования операционного материала морфологическая картина соответствовала смешанной ГКО (ОЖМ + зрелая тератома) с индуцированными посттерапевтическими изменениями. После проведенной ПХТ и оперативного лечения у пациентки сохранялось повышение концентрации в крови АФП до 12,7 МЕ/мл, отмечено накопление радиофармпрепарата в теле L3-позвонка по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости. Таким образом был достигнут частичный ответ по основному заболеванию и принято решение о проведении адъювантной ПХТ в режиме СЕР (этопозид, цисплатин, циклофосфамид).

После проведения ребенку 3 курсов адъювантной ПХТ по данным контрольных обследований (КТ органов грудной клетки, МРТ с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионная томография/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой) признаков опухолевого роста не выявлено, но сохранялся высокий уровень АФП – 20,53 МЕ/мл (референсные значения – 4–8 МЕ/мл). Учитывая группу высокого риска по прогрессии опухо-

левого процесса, в качестве консолидирующего лечения пациентке было выполнено 2 курса ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в тандемном режиме согласно клиническим рекомендациям по лечению экстракраниальных герминогенных опухолей, одобренных Научно-практическим советом Минздрава России в 2024 г. [12]. Первый курс ПХТ включал этопозид (350 мг/м² в дни –5, –4, –3) и карбоплатин (280 мг/м² в дни –5, –4, –3), 2-й курс – этопозид (400 мг/м² в дни –5, –4, –3) и тиопету (300 мг/м² однократно). ТГСК проводилась на фоне стандартной сопроводительной терапии, в том числе профилактики пневмоцистной, грибковой, бактериальной инфекций, реактивации герпесвирусной инфекции. Восстановление лейкопоза было зафиксировано на +12-й день после обеих ТГСК на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, тромбоцитопоза – на +14-й день после 1-й ауто-ТГСК и на +18-й день после 2-й трансплантации. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие стандартных инфекционных и токсических осложнений: орофарингеального мукозита III степени, нейтропенического энтероколита II степени, химиоиндуцированной токсидермии II степени. Посттрансплантационный период после 2-й ТГСК осложнился развитием двусторонней полисегментарной пневмонии грибковой этиологии. На фоне противомикробной и симптоматической терапии все осложнения были купированы, трансплантат функционировал удовлетворительно. По данным контрольного обследования после проведенного лечения констатированы нормализация уровня АФП, полная ремиссия по основному заболеванию. Длительность наблюдения за пациенткой в динамике составила 24 мес от окончания лечения, сохраняется полная ремиссия.

Обсуждение

В структуре ГКО опухоли диссеминированного характера и с недостаточным ответом на терапию (рецидивирующие/рефрактерные) составляют до 3–40 % [4], а ауто-ТГСК является неотъемлемым этапом их лечения. В крупных международных исследованиях ОВ пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ГКО после ТГСК составляет до 60 %, а без ТГСК – всего 40–45 % [4, 9, 11]. Однако, учитывая редкость данной нозологии, на сегодняшний день ограничено число литературных данных о показателях, сроках и объеме ВДХТ с последующей ауто-ТГСК при ГКО, переносимости и возможных осложнениях данной терапии, особенно у детей.

Мировой опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациентам с герминогенно-клеточными опухолями

В 1986 г. ученые из Университета Индианы (США) впервые продемонстрировали эффективность и приемлемую токсичность ВДХТ у предлеченных пациентов с ГКО. В ключевом этапе I/II фазы исследования 33 больных с рецидивами или рефрактерными формами ГКО получили 2 блока монотерапии

высокими дозами этопозид [13] или карбоплатина [14] с последующей ауто-ТГСК [15]. В этом исследовании были определены максимально переносимые дозы карбоплатина (1500 мг/м^2) и этопозид (1200 мг/м^2), которые вводились в течение 3 дней до реинфузии аутологичных ГСК. Несмотря на высокую трансплантационно-ассоциированную летальность (умерли 7 (21,0 %) пациентов), частота полного ответа составила 25,0 %, при этом стойкая ремиссия достигнута у 13,0 % больных. С учетом того что лечение пациентам проводилось в качестве не менее чем 3-й линии терапии, результаты представлялись обнадеживающими [15]. В более позднем мультицентровом исследовании Eastern Cooperative Oncology Group 1988–1989 гг. [16] с использованием того же режима ВДХТ были получены схожие результаты. Среди 40 пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами ГКО (при этом у 95,0 % из них лечение проведено в качестве 3-й линии терапии и более) частота ответа составила 45,0 %, у 20,0 % достигнут полный ответ и у 13,0 % – стойкая ремиссия. Летальность, связанная с токсичностью терапии, составила 13,0 % [16]. Эти исследования подтвердили эффективность 2 последовательных циклов высокодозных карбоплатина и этопозид в качестве основы режима ВДХТ во 2-й и 3-й линиях терапии пациентов с ГКО.

Эффективность добавления 3-го препарата (циклофосфамида или ифосфамида) к карбоплатину и этопозиду была проанализирована в ряде последующих работ. Так, в исследовании немецких ученых при использовании ифосфамида, карбоплатина и этопозид у 74 пациентов с ГКО 2-летняя БСВ составила 35,0 %, в то время как смертность, связанная с лечением, – всего 3,0 % [17]. R.J. Mother et al. оценили 2 цикла комбинации циклофосфамида ($60\text{--}150 \text{ мг/кг}$) с высокодозными карбоплатином (1500 мг/м^2) и этопозидом (1200 мг/м^2) у 58 пациентов с рефрактерными ГКО. Полный ответ был достигнут у 23 (40,0 %) больных, у 17,0 % ремиссия сохранялась более 2 лет. Почечная токсичность наблюдалась у 10,0 % пациентов, гепатотоксичность – у 20,0 %, а смертность, связанная с лечением, составила 12,0 % [18].

Данные о применении ВДХТ с ауто-ТГСК у детей с ГКО немногочисленны. Наиболее крупное исследование проведено в 2019 г. M.D. De Pasquale et al., членами Итальянской ассоциации детской онкологии и гематологии (The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica). В исследовании был продемонстрирован опыт лечения 21 пациента (медиана возраста – 21 мес) с рефрактерными формами ($n = 11$) и рецидивами ГКО (локальный рецидив – в 6 случаях, метастатический или без выявленного очага с изолированным повышением АФП – в 4). В качестве терапии 1-й линии 20 пациентам проведены курсы РЕВ (цисплатин $25 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1–4-й дни, этопозид $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1–4-й дни, блеомицин $15 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ во 2-й день), в качестве терапии 2-й линии 19 больных получили курсы ICE (ифосфамид $1,8 \text{ г/м}^2/\text{сут}$ в дни 1–5; карбоплатин $400 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1 и 2; этопо-

зид $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1–5). ВДХТ с последующей ауто-ТГСК была проведена 16 пациентам. Режим кондиционирования в большинстве случаев ($n = 15$) включал тиотепу и циклофосфамид, 1 больному было проведено 2 курса ВДХТ: этопозид/тиотепу/циклофосфамид (1-й курс) и тиотепу/мелфалан (2-й курс). ОВ и 10-летняя БСВ всей группы пациентов составили 71,0 % и 66,6 % соответственно, ОВ в группе пациентов с рефрактерными опухолями – 54,5 %, в группе с рецидивом заболевания – 91,5 % [19].

Отечественный опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациентам с герминогенно-клеточными опухолями

В Российской Федерации опыт применения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК также очень ограничен. Одной из немногих опубликованных работ является опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [20]. Среди 57 пациентов в возрасте 0–14 лет, получавших терапию по поводу экстракраниальных ГКО, 4 была проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Три пациента получили ВДХТ с ауто-ТГСК в связи с развитием рецидива/прогрессии заболевания, 1 больной – в качестве терапии 1-й линии ввиду невозможности радикального удаления опухоли. После трансплантации 2 пациента живы в ремиссии: у 1 больной развился локальный рецидив, при этом она жива после терапии 3-й линии (ПХТ), и 1 пациент, получивший этап ВДХТ в качестве консолидации в рамках терапии 1-й линии, умер в результате развития изолированного рецидива центральной нервной системы [20].

Учитывая редкость данной нозологии, в настоящее время не существует общепринятого консенсуса в отношении показаний, сроков и объема ВДХТ с последующей ауто-ТГСК при рефрактерных формах/рецидивах ГКО. Каждый отдельный трансплантационный центр и клиническая группа применяют схемы терапии, основанные на внутренних протоколах лечения, собственном клиническом опыте и технических возможностях. Кроме того, отсутствуют сравнительные данные об оптимальном количестве трансплантаций (одиночная трансплантация по сравнению с тандемной) [21].

Попытки оптимизации эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК при ГКО включают эскалации доз цитотоксических препаратов, добавление 3-го химиоагента в кондиционирование, изменение предшествующей мобилизационной ХТ или увеличение количества циклов ВДХТ [17, 21, 22]. В настоящее время нет систематизированных данных об оптимальном количестве циклов ВДХТ при рефрактерных формах/рецидивах ГКО, однако большинство применяемых режимов включают в себя не менее 2 циклов такой терапии [22–24]. Во многих трансплантационных центрах ауто-ТГСК при ГКО выполняется с использованием препаратов карбоплатин, этопозид и тиотепу. Применяется также ауто-ТГСК в качестве 1-й линии терапии в целях повышения эффективности лечения в целом [25].

На основании опубликованных данных о результатах лечения ГКО как у взрослых, так и у детей, ведущие эксперты Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) в 2024 г. пришли к заключению, что ВДХТ с последующей ауто-ТГСК улучшает результаты терапии пациентов с рефрактерными формами/рецидивами ГКО, но не демонстрирует преимуществ в качестве терапии 1-й линии у больных группы низкого риска. Показаниями для проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК следует считать рецидив ГКО после достижения ремиссии и недостаточный ответ на первичную ХТ. Поскольку карбоплатин и этопозид включают в ХТ 1-й линии у детей с ГКО, эксперты рекомендуют рассмотреть другие комбинации препаратов для режимов кондиционирования, такие как мелфалан, тиотепа или паклитаксел [26].

В представленном нами клиническом случае были продемонстрированы эффективность и приемлемая токсичность ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентки с рефрактерным течением ГКО. Несмотря на неблагоприятный прогноз по основному заболеванию (наличие метастатического поражения при первичной диагностике, отсутствие полного ответа на стандартное лечение), нам удалось достичь у ребен-

ка стойкой ремиссии благодаря интенсификации лечения с применением ВДХТ с ауто-ТГСК, а также избежать развития тяжелых осложнений терапии. Схема предтрансплантационного кондиционирования, которое получила пациентка, с включением карбоплатина, этопозиды и тиотепы ранее была неоднократно успешно апробирована в международных исследованиях и показала высокую эффективность при диссеминированных формах ГКО, а также приемлемый уровень токсичности.

Заключение

Литературные данные и собственный опыт применения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у педиатрических пациентов с ГКО показывают высокую потенциальную значимость этого метода терапии в отношении улучшения показателей выживаемости в данной группе больных.

Таким образом, учитывая редкость ГКО, а также потребность в оптимизации и улучшении результатов терапии этого вида опухолей, необходимы дальнейшее проведение исследований эффективности и переносимости ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ГКО и объединение опыта различных трансплантационных центров, работающих в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нечушкина И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями. [Электронный ресурс]: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_kids/germinogennye-opukholi.pdf. [Nechushkina I.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with germ cell tumors. [Electronic resource]: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_kids/germinogennye-opukholi.pdf. (In Russ.)].
2. Shaikh F, Murray M, Amatruda J, Coleman N, Nicholson J, Hale J, Pashankar F, Stoneham S, Poynter J, Olson T, Billmire D, Stark D, Rodriguez-Galindo C, Frazier L. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):e149–62. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00545-8.
3. Göbel U, Calaminus G, Schneider D.T., Schmidt P, Haas R.J. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie*. 2002;25(1):14–22. doi: 10.1159/000055197.
4. Bhuta R., Shah R., Gell J.J., Poynter J.N., Bagrodia A., Dicken B.J., Pashankar F., Frazier L., Shaikh F. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30562. doi: 10.1002/pbc.30562.
5. Варфоломеева С.Р. Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли. Стандарты обследования и терапевтические подходы. [Электронный ресурс]: <https://nodgo.org/sites/default/files/TKO.pdf>. [Varfolomeeva S.R. Extracranial germ cell tumors. Standards of examination and therapeutic approaches. [Electronic resource]: <https://nodgo.org/sites/default/files/TKO.pdf>. (In Russ.)].
6. Kilari D., D'Souza A., Fraser R., Qayed M., Davila O., Agrawal V., Diaz M.A., Chhabra S., Cerny J., Copelan E., Farhadfar N., Freytes C.O., Gale R.P., Ganguly S., Hildebrandt G.C., Holmberg L., Kamble R.T., Kapoor P., Lazarus H., Lee C., Murthy H.S., Naik S., Nishihori T., Saad A., Savani B.N., Seo S., Warwick A., Wirk B., Yared J.A., Nieto Y., Hari P. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Male Germ Cell Tumors: Improved Outcomes Over 3 Decades. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1099–106. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.015.
7. Zambrano E., Reyes-Múgica M. Pediatric germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2023;40(1):52–62. doi: 10.1053/j.semdp.2022.09.002.
8. Nieto Y. Transplantation for refractory germ cell tumors: does it really make a difference? *Curr Oncol Rep*. 2013;15(3):232–8. doi: 10.1007/s11912-013-0309-5.
9. Le Cornet C., Lortet-Tieulent J., Forman D., Béranger R., Flechon A., Fervers B., Schüz J., Bray F. Testicular cancer incidence to rise by 25 % by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 2014;50:831–9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.035.
10. Pierantoni F. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for advanced germ cell tumors: State of the art and a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103568. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103568.
11. Hamid A.A., Markt S., Vicier C., McDermott K., Richardson P., Ho V.T., Sweeney C.J. Autologous Stem-Cell Transplantation Outcomes for Relapsed Metastatic Germ-Cell Tumors in the Modern Era. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):58–64.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2018.09.009.
12. Экстракраниальные герминогенные опухоли. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ekstrakranialnye-germinogennye-opukholi-odobreny-minzdravom-rossii/>. Extracranial germ cell tumors. Clinical guidelines. [Electronic resource]: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ekstrakranialnye-germinogennye-opukholi-odobreny-minzdravom-rossii/>. (In Russ.)].
13. Wolff S.N., Johnson D.H., Hainsworth J.D., Greco F.A. High-dose VP16-213 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1984;2:271–4. doi: 10.1200/JCO.1984.2.4.271.
14. Shea T.C., Flaherty M., Elias A., Eder J.P., Antman K., Begg C., Schnipper L., Frei E. 3rd, Henner W.D. A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol*. 1989;7:651–61. doi: 10.1200/JCO.1989.7.5.651.

15. Nichols C.R., Tricot G., Williams S.D., van Besien K., Loehrer P.J., Roth B.J., Akard L., Hoffman R., Goulet R., Wolff S.N. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989;7:932–9. doi: 10.1200/JCO.1989.7.932.
16. Nichols C.R., Andersen J., Lazarus H.M., Fisher H., Greer J., Stadtmayer E.A., Loehrer P.J., Trump D.L. High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1992;10(4):558–63. doi: 10.1200/JCO.1992.10.4.558.
17. Siegert W., Beyer J., Strohscheer I. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12:1223–31. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1223.
18. Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G.J., Bajorin D.F., Amsterdam A., Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol.* 1996;14:1098–105. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1098.
19. De Pasquale M.D., D'Angelo P., Crocoli A., Boldrini R., Conte M., Bisogno G., Spreafico F., Inserra A., Biondi D., Dall'Igna P., Siracusa F., Miele E., Terenziani M. Salvage treatment for children with relapsed/refractory germ cell tumors: The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(3):e28125. doi: 10.1002/pbc.28125.
20. Шевцов Д.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М., Рошин В.Ю., Телешова М.В., Киргизов К.И., Бабаханова С.Б., Муфтахова Г.М., Сулейманова А.М., Курникова Е.Е. Применение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(4):22–31. [Shevtsov D.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Y., Mitrofanova A.M., Roshin V.Yu., Teleshova M.V., Kirgizov K.I., Babakhanova S.B., Muftakhova G.M., Suleymanova A.M., Kurnikova E.E. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with extracranial germ cell tumors. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditria. Journal named after G.N. Speransky.* 2019;98(4):22–31. (In Russ.)].
21. Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A., Brames M.J., Perkins S.M., Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357:340–8. doi: 10.1056/NEJMoa067749.
22. Lorch A., Kleinhans A., Kramar A., Kollmannsberger C.K., Hartmann J.T., Bokemeyer C., Rick O., Beyer J. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:800–5. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6391.
23. Lorch A., Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Metzner B., Schmidt Wolf I.G., Berdel W.E., Weissinger F., Schleicher J., Egerer G., Haas A., Schirren R., Beyer J., Bokemeyer C., Rick O. German Testicular Cancer Study Group. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:2778–84. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2148.
24. Lorch A., Bascoul-Mollevi C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Fléchon A., Margolin K., Lotz J.-P., Germà-Lluch J.R., Powles T., Kollmannsberger C., Beyer J. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol.* 2011;29:2178–84. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6678.
25. Necchi A., Lanza F., Rosti G., Martino M., Farè E., Pedrazzoli P.; European Society for Blood and Marrow Transplantation, Solid Tumors Working Party (EBMT-STWP) and the Italian Germ Cell Cancer Group (IGG). High-dose chemotherapy for germ cell tumors: do we have a model? *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(1):33–44. doi: 10.1517/14712598.2015.963051.
26. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., Kröger N., Carreras E. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Springer, 2024. 862 p.

Статья поступила в редакцию: 23.12.2024. Принята в печать: 31.03.2025.

Article was received by the editorial staff: 23.12.2024. Accepted for publication: 31.03.2025.

Злокачественная врожденная опухоль зачатка шишковидной железы. Обзор литературы и клинический случай

Э.В. Кумирова¹⁻³, М.А. Колчева^{3,4}, А.Н. Кисляков³, М.И. Лившиц³, П.В. Лобанкин³, А.С. Левашов², Г.В. Быкова⁵, В.В. Семенова^{2,6}, Т.В. Наседкина⁶, Р.Х. Андерс⁴, А.С. Кучерявая⁴, Г.Е. Чмутин^{3,4}, С.Р. Варфоломеева², В.В. Горев³

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁵ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁶ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Контактные данные: Мария Андреевна Колчева masha20101997@mail.ru

Мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой врожденной опухоли головного мозга у ребенка 6 месяцев жизни — опухоли зачатка шишковидной железы (pineal anlage tumor, PAT), встречающейся в 0,04 % случаев всех новообразований головного мозга в детском возрасте. В зарубежной литературе описано 20 случаев PAT у детей, отечественных публикаций на эту тему нет.

На текущий момент как отдельный тип данная опухоль в последнем издании классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. еще не определена. В классификации ВОЗ 2007 г. PAT описывается как редкий вариант пинеобластомы (ПБ) с меланотической, хрящевой и/или рабдомиобластной дифференцировкой, который характеризуется гетерогенными элементами нейроэпителиальной и эктомезенхимальной ткани, но без эндодермальных структур. В связи с редкостью данного типа новообразования гистологический диагноз может вызывать затруднения у морфолога.

Специфической терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения является максимально полное хирургическое удаление объемного образования, а также полихимиотерапия по протоколу лечения ПБ. Однако эффективность данной стратегии пока остается неясной.

Ключевые слова: опухоль зачатка шишковидной железы, опухоли мозга, эмбриональная опухоль, детские опухоли

Для цитирования: Кумирова Э.В., Колчева М.А., Кисляков А.Н., Лившиц М.И., Лобанкин П.В., Левашов А.С., Быкова Г.А., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Андерс Р.Х., Кучерявая А.С., Чмутин Г.Е., Варфоломеева С.Р., Горев В.В. Злокачественная врожденная опухоль зачатка шишковидной железы. Обзор литературы и клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):70–6.

Информация об авторах

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

М.А. Колчева: врач-нейрохирург, аспирант по направлению «нейрохирургия» на базе Морозовской ДГКБ, кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

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

М.И. Лившиц: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

П.В. Лобанкин: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: pashunia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4317-904X>

А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214

Г.В. Быкова: врач-детский онколог, заведующая отделением клинической онкологии ОДКБ г. Ставрополя, e-mail: Gal_bykova@mail.ru

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник лаборатории биологических микроципов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микроципов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Р.Х. Андерс: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: robrt.anders@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2999-9587>

А.С. Кучерявая: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: anya.2311@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2185-3780>

Г.Е. Чмутин: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, руководитель нейрохирургической службы Морозовской ДГКБ, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

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>, SPIN-код: 5177-1073

В.В. Горев: к.м.н., врач-неонатолог, главный врач Морозовской ДГКБ, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Вклад авторов

Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, одобрение текста рукописи

М.А. Колчева: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

А.Н. Кисляков, М.И. Лившиц, П.В. Лобанкин, А.С. Левашов, Г.А. Быкова, В.В. Семенова, Р.Х. Андерс, А.С. Кучерявая, Г.Е. Чмутин: сбор и обработка данных

Т.В. Наседкина, С.Р. Варфоломеева, В.В. Горев: одобрение текста рукописи

Malignant congenital tumor of the pineal gland rudiment. Literature review and clinical case

E.V. Kumirova¹⁻³, M.A. Kolcheva^{3, 4}, A.N. Kislyakov³, M.I. Livshits³, P.V. Lobankin³, A.S. Levashov², G.A. Bykova⁵, V.V. Semenova^{2, 6}, T.V. Nasedkina⁶, R.Kh. Anders⁴, A.S. Kucheryavaya⁴, G.E. Chmutin^{3, 4}, S.R. Varfolomeeva², V.V. Gorev³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

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

³Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

⁵Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia;

⁶Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia

We present a clinical case of an extremely rare congenital brain tumor in a 6-month-old child – pineal anlage tumor (PAT), which occurs in 0.04 % of all brain neoplasms in childhood. Foreign literature describes 20 cases of PAT in children, while there are no such publications in the domestic literature.

At present, this tumor is not yet defined as a separate type in the latest edition of the WHO classification in 2021. In the WHO classification of 2007, PAT is described as a rare variant of pineoblastoma with melanotic, cartilaginous and/or rhabdomyoblast differentiation, characterized by heterogeneous elements of neuroepithelial and ectomesenchymal tissue, but without endodermal structures. Due to the rarity of this type of neoplasm, histologic diagnosis can be difficult for the morphologist.

Specific therapy has not been developed at present, the optimal treatment is the maximal complete surgical removal of the volumetric neoplasm, as well as polychemotherapy according to the protocol of pineoblastoma treatment. However, the efficacy of this strategy remains unclear.

Key words: pineal anlage tumor, brain tumors, embryonal tumor, pediatric tumors

For citation: Kumirova E.V., Kolcheva M.A., Kislyakov A.N., Livshits M.I., Lobankin P.V., Levashov A.S., Bykova G.A., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Anders R.Kh., Kucheryavaya A.S., Chmutin G.E., Varfolomeeva S.R., Gorev V.V. Malignant congenital tumor of the pineal gland rudiment. Literature review and clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):70–6.

Information about the authors

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia and N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

M.A. Kolcheva: Neurosurgeon, Postgraduate Student in the field of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department and Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

A.N. Kislyakov: Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: alkslyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

M.I. Livshits: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

P.V. Lobankin: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: pashunia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4317-904X>

A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214

G.V. Bykova: Pediatric Oncologist, Head of the Clinical Oncology Department at Regional Children's Clinical Hospital of Stavropol, e-mail: Gal_bykova@mail.ru

V.V. Semenova: Geneticist 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, Junior Researcher of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

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

R.Kh. Anders: Student in the field of Medical Science at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: robtr.anders@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2999-9587>

A.S. Kucheryavaya: Student in the field of Medical Science at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: anya.2311@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2185-3780>

G.E. Chmutin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, Head of Neurosurgical Service at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

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>, SPIN-code: 5177-1073

V.V. Gorev: Cand. of Sci. (Med.), Neonatologist, Chief Physician at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Authors' contributions

E.V. Kumirova: study design development, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, approval of the article text

M.A. Kolcheva: study design development, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.N. Kislyakov, M.I. Livshits, P.V. Lobankin, A.S. Levashov, G.A. Bykova, V.V. Semenova, R.Kh. Anders, A.S. Kucheryavaya, G.E. Chmutin: data collection and processing

T.V. Nasedkina, S.R. Varfolomeeva, V.V. Gorev: approval of the article text

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

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

Введение

В нашей работе мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой врожденной опухоли головного мозга у ребенка 6 месяцев жизни — опухоли зачатка шишковидной железы (pineal anlage tumor, PAT), встречающейся в 0,04 % случаев всех новообразований головного мозга в детском возрасте [1, 2]. В зарубежной литературе описано 20 случаев PAT у детей [3], отечественных публикаций на эту тему нет.

На текущий момент как отдельный тип данная опухоль в последнем издании классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. еще не определена [4]. В классификации ВОЗ 2007 г. PAT описывается как редкий вариант пинеобластомы (ПБ) с меланотической, хрящевой и/или рабдомиобластной дифференцировкой, который характеризуется гетерогенными элементами нейроэпителиальной и эктомезенхимальной ткани, но без эндодермальных структур [5–7]. В связи с редкостью данного типа новообразования гистологический диагноз может вызывать затруднения у морфолога.

Специфической терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения является максимально полное хирургическое удаление объемного образования, а также полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу лечения ПБ. Однако эффективность данной стратегии пока остается неясной [7].

Клинический случай

В нейрохирургическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» поступила девочка в возрасте 6 месяцев с жалобами на вялость, снижение активности, остро возникшим сходящимся косоглазием, отказом от еды. Ранее амбулаторно родители самостоятельно выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, где было выявлено массивное кистозно-солидное образование пинеальной области, с выраженным масс-эффектом, а также развитием тривентрикулярной обструктивной гидроцефалии (рис. 1).

В связи с тяжестью состояния и выраженной гипертензивной симптоматикой девочке было проведено экстренное оперативное вмешательство: эндоскопическая тривентрикулостомия с одномоментной биопсией новообразования, а также имплантация вентрикулоритонеального шунта. Послеоперационный период протекал гладко, по результатам первого гистологического исследования была верифицирована ПБ, ВОЗ Grade IV. Далее в рамках уточнения распространенности неопластического процесса была выполнена МРТ спинного мозга с контрастированием — метастатического поражения спинного мозга выявлено не было. После биопсии пациентка получала системную химиотерапию по схеме лечения ПБ согласно европейскому протоколу HIT-MED 2020, без интравентрикулярного введения химиопрепаратов. После 2 курсов 96-часовой инфузии с применением препаратов карбоплатин и этопозид был получен положительный эффект в виде небольшого уменьшения размеров опухоли, после 3-го курса лечения достигнута стабилизация опухоли (рис. 2).

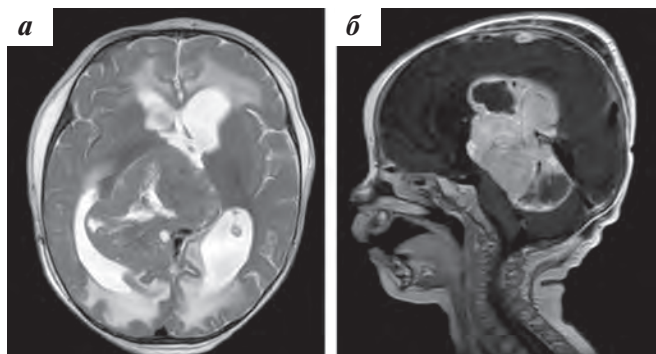


Рис. 1. МРТ головного мозга: а — в режиме Т2, картина объемного кистозно-солидного образования пинеальной области размерами 77 × 84 × 54 × 57 мм, с наличием выраженного масс-эффекта, перивентрикулярным отеком и гидроцефалией; б — в режиме Т1, интенсивное накопление контрастного вещества опухолевым образованием

Fig. 1. MRI of the brain: а — in T2 mode, a picture of a volumetric cystic-solid mass in the pineal region measuring 77 × 84 × 54 × 57 mm, with a pronounced mass effect, periventricular oedema and hydrocephalus; б — in T1 mode, intensive accumulation of contrast agent by the tumour mass

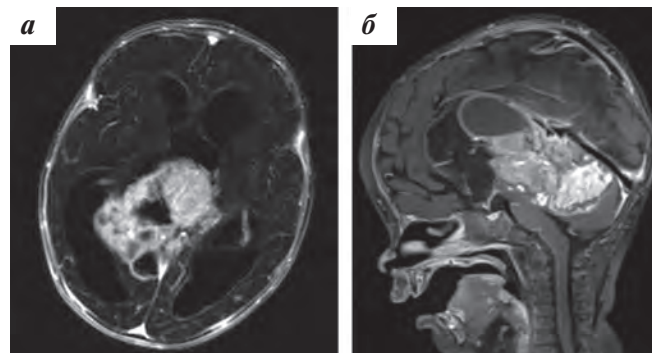


Рис. 2. МРТ с контрастированием в режиме Т1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после 3 курсов ПХТ

Fig. 2. T1-weighted MRI with contrast in axial (а) and sagittal (б) projections after 3 courses of polychemotherapy

Учитывая размеры опухолевого узла, через 4 мес после первой операции в условиях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» выполнена повторная операция — субтотальная резекция новообразования.

На МРТ головного мозга с контрастированием на 1-е сутки после операции отмечается остаточная опухоль (рис. 3), МРТ спинного мозга метастатического поражения не выявила.

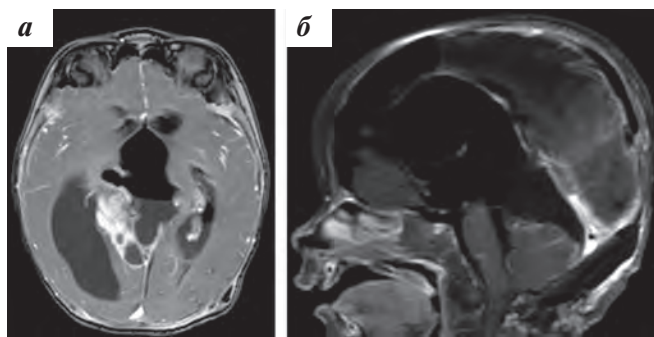


Рис. 3. МРТ с контрастированием в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после субтотальной резекции опухоли. Наблюдается остаточная опухоль общими размерами 47 × 17 × 26 мм

Fig. 3. T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (b) projections after subtotal tumour resection. There is a residual tumour with total dimensions of 47 × 17 × 26 mm

Гистологическое исследование опухоли макроскопически выявило богато васкуляризованную опухоль серо-коричневого цвета, мягко-эластичной консистенции, с элементами некроза и петрификатами. Микроскопически: гетерогенная опухолевая ткань с многочисленными микрокальцинами. Опухоль преимущественно представлена нейрональным компонентом различной степени дифференцировки. В ткани присутствовали гиперклеточные поля, построенные из низкодифференцированных клеток мелкого и среднего размера, имеющих базофильные ядра округлой и овоидной формы. Отмечена крайне высокая митотическая активность. Обнаружены более дифференцированные поля, представленные относительно мономорфными клетками с округлыми ядрами с глыбчатым хроматином, межклеточный матрикс в таких участках фибриллярный, отмечаются множественные розетки типа Гомера—Райта. В части препаратов встречались скопления крупных клеток, имеющих в цитоплазме мелкие гранулы черного пигмента ретинального типа (рис. 4).

Окончательно верифицирован диагноз: PAT, ВОЗ Grade IV.

Учитывая удовлетворительные результаты выполненной операции по удалению большого фрагмента опухоли и относительно сохранного соматического статуса, в целях максимального достижения противоопухолевого эффекта была проведена третья операция, достигнута R0-резекция (рис. 5).

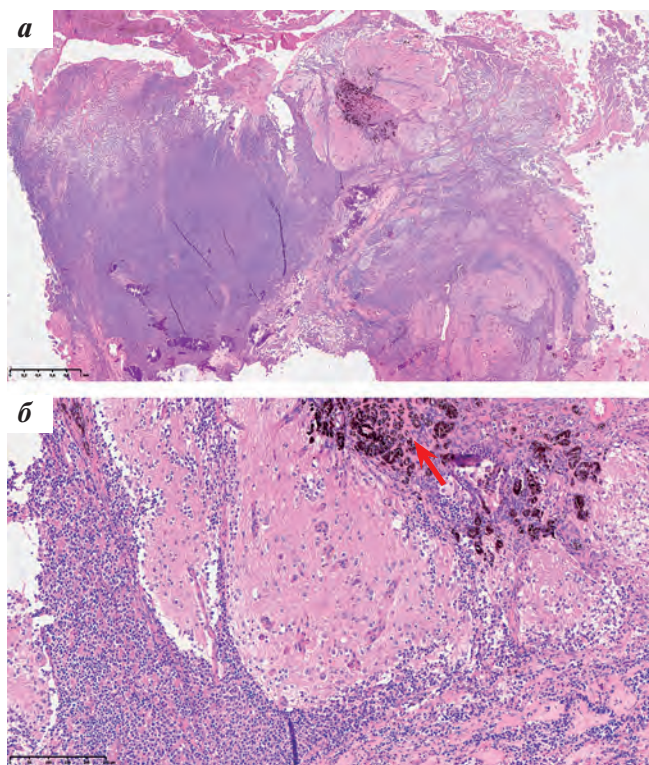


Рис. 4. Гистологическое исследование: а — при малом увеличении визуализируется многокомпонентная неопластическая ткань; б — при большем увеличении можно увидеть, что часть опухоли (слева) представлена низкодифференцированным нейрональным компонентом, другая часть (в центре) — более дифференцированным ганглиозно-глиальным компонентом. Также визуализируется компонент с меланинсодержащими эпителиоидными клетками, т. е. ретинальный пигмент (указан стрелкой)

Fig. 4. Histological examination: a — at low magnification, multicompartment neoplastic tissue is visualized; b — at higher magnification it can be seen that part of the tumour (left) is represented by a low-differentiated neuronal component, the other part (in the centre) is represented by a more differentiated ganglion-glia component. A component with melanin-containing epithelioid cells, i.e. retinal pigment, is also visualised (indicated by arrow)

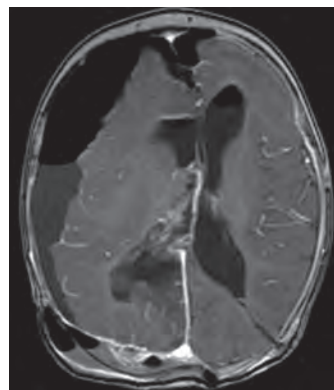


Рис. 5. МРТ с контрастированием в режиме T1, аксиальная проекция. Сохраняется неравномерное накопление препарата по контуру постоперационной области стенками кисты, фокусов вдоль заднего края 4-го желудочка до 5 × 7 мм. Достоверно остаточная опухоль не определяется

Fig. 5. T1-weighted MRI with contrast, axial projection. Uneven accumulation of the preparation along the contour of the postoperative area by the cyst walls, focusses along the posterior edge of the 4th ventricle up to 5 × 7 mm are preserved. The residual tumour is not reliably determined

Метод высокопроизводительного секвенирования ДНК был применен для анализа опухолевого материала в лабораториях Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование показало, что в ДНК, выделенной из образцов опухолевой ткани, клинически значимых патогенных мутаций не выявлено.

После пройденного хирургического лечения и стабилизации состояния пациентки выписана из отделения нейрохирургии в целях продолжения лечения и получения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако уже через 3 нед после последней операции на МРТ центральной нервной системы с контрастированием выявлена массивная прогрессия заболевания как локально, так и с появлением метастазов по оболочкам головного и спинного мозга, а также в височную область и полушария мозжечка (рис. 6).

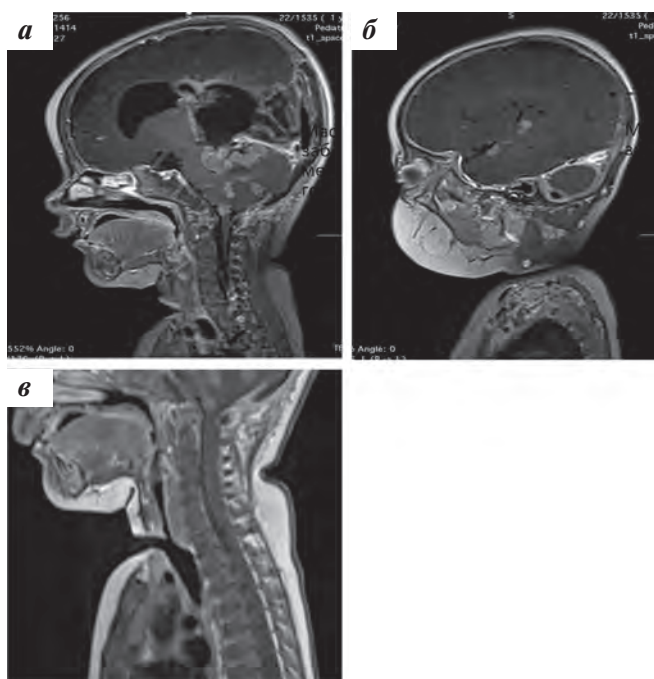


Рис. 6. МРТ в режиме T1 с контрастированием: прогрессия заболевания, распространение процесса по оболочкам головного и спинного мозга с метастазами в височной области, полушариях мозжечка

Fig. 6. T1-weighted MRI with contrast: disease progression, spread of the process through the brain and spinal cord membranes with metastases in the temporal region and cerebellar hemispheres

После проведения еще 2 курсов ПХТ по схеме интенсивной индукции по протоколу HIT-MED 2017/2020 на 7-е сутки у пациентки установлено наличие сепсиса на фоне миелотоксического агранулоцитоза, по тяжести состояния девочка переведена в отделение реанимации. Был проведен консилиум: учитывая крайне тяжелое состояние, наличие стойких инфекционных осложнений, было решено отказаться от дальнейшего проведения специального противоопухолевого лечения (химиотерапии, лучевой терапии). Пациентке определены показания к паллиативной помощи.

Летальный исход наступил вследствие текуще-го инфекционного процесса и прогрессии заболевания. Общий срок наблюдения составил 8 мес с момента первичной МРТ.

Обсуждение

РАТ — крайне редкий гистологический диагноз, впервые описанный Schmidbauer et al. в 1989 г. [2]. Данный тип новообразований часто относят к подтипу ПБ из-за расположения в области шишковидной железы, наличия опухолевого компонента, сходного с ПБ, и агрессивного клинического течения [8, 9]. РАТ получила такое название из-за гистологического сходства с меланотической нейроэктодермальной опухолью детства (MNTI, или retinal anlage tumor) — скоплений пигментированных и непигментированных эпителиоподобных клеток [8, 9]. Однако сходство это только гистологическое: MNTI — это доброкачественные опухоли, как правило, верхней челюсти, с локально агрессивным течением, в то время как РАТ, по-видимому, проявляет большее сходство с ПБ в процессе своего развития [9].

В гистологических исследованиях РАТ выявляются эктомезенхимальный/рабический домиобластный компонент и наличие хрящевой дифференцировки. Также в ряде случаев верифицируется ткань со смешанным нейроэпителиальным и эктомезенхимальным компонентом, но без эндодермальной дифференциации [9]. Нейроэпителиальный компонент новообразования может включать нейробласты, глию, элементы сетчатки, пигмент меланин, розетки Флекснера–Винтерштейнера и Гомера–Райта. Эктомезенхимальный компонент включает полосатую мускулатуру, хрящевую ткань и рабдомиобласты [10, 11]. Однако гистологический диагноз РАТ может вызывать затруднения в связи с наличием уникальных гистологических особенностей.

При обнаружении опухоли шишковидной области со смешанными примитивными нейроэктодермальными и эктомезенхимальными признаками следует учитывать наличие нескольких схожих по строению новообразований, помимо вышеуказанного. Так, например, тератома с примитивным нейроэктодермальным компонентом отличается наличием всех 3 зародышевых слоев, тогда как в РАТ отсутствуют энтодермальный (например, кишечный, респираторный) или кожный компоненты, типичные для тератом. Другим важным фактором являются варианты медуллобластомы (МБ) с дивергентной дифференцировкой, т. е. МБ с миогенной и/или меланотической дифференцировкой. В этом случае отсутствие поражения паренхимы мозжечка по данным нейровизуализации или интраоперационного наблюдения свидетельствуют в пользу диагноза МБ. В сомнительных случаях выполнение молекулярного анализа, характерного для МБ (изохромосома 17q, наличие амплификации MYC), может быть полезно для верификации патологического диагноза [12].

РАТ имеет склонность к распространению по ликвору, в связи с чем подробный процесс определения стадии заболевания, включая МРТ спинного мозга с контрастированием и цитологический анализ ликвора, всегда должны быть частью первоначального клинического обследования этих пациентов [10]. Несмотря на уникальность гистологического строения, рентгенологическая картина РАТ неспецифична. Таким образом, рентгенологический дифференциальный диагноз обычно охватывает весь спектр патологии шишковидной области. РАТ, как правило, имеет большие размеры (> 4 см), часто со сдавлением водопровода головного мозга и/или поражением тектальной пластинки. По данным компьютерной томографии опухоль имеет гиперденсную плотность, часто с наличием кист или кальцинатов. При МРТ опухоль имеет T1-изо- или гипоинтенсивный и T2-изоинтенсивный сигнал по сравнению с окружающей паренхимой головного мозга. Наблюдаются гетерогенное накопление контраста и ограничение диффузии (из-за высокой клеточности) в режимах DWI и ADC. Также может наблюдаться центральный некроз, напоминающий другие новообразования шишковидной железы [1, 3, 8].

Характерных клинических проявлений или симптомов РАТ не существует. Подобно клинической картине других опухолей шишковидной области проявления РАТ могут быть связаны с гипертензионным синдромом из-за обструкции водопровода головного мозга и/или синдромом Парина из-за сдавления тектальной пластинки [13].

Опубликованных данных о молекулярном профиле РАТ не так много. В доступной на сегодняшний день литературе 2 диагноза РАТ были классифицированы по профилю метилирования ДНК в “MYC/”FOXR2-activated” группах, что соответствует одной из четырех молекулярных групп ПБ [4, 10]. Однако в нашем случае молекулярный анализ не выявил наличие генетических мутаций.

С момента первого сообщения о РАТ в 1989 г. и по сегодняшний день описано 20 случаев в зарубежной литературе, являющихся единичными сообщениями, сосредоточенными на гистологических описаниях опухоли и с короткими сроками наблюдения [3]. РАТ чаще описана у детей раннего возраста — в первые годы жизни, средний возраст составляет 9,5 мес. В отличие от ПБ, которые чаще встречаются у девочек, РАТ в большинстве случаев диагностировалась у мальчиков (5:2) [14–16].

В лечении РАТ предлагается стратегия ведения злокачественных эмбриональных опухолей — максимально возможная хирургическая резекция с последующим адъювантным лечением и лучевой терапией в случае отсутствия возрастных противопоказаний [17]. В связи с редкостью заболевания в литературе не существует единого мнения относительно проведения специфической терапии, поэтому для данного типа опухоли предлагаются режимы ПХТ, которые используются для лечения ПБ.

Поскольку РАТ классифицируется как вариант ПБ, данный тип новообразования отнесен к IV степени злокачественности по ВОЗ, имеющей агрессивное клиническое течение и плохой прогноз.

Заключение

РАТ — крайне редкое первичное злокачественное новообразование шишковидной железы, имеющее общие черты с ПБ. Учитывая небольшое число зарегистрированных случаев, точный гистогенез и естественное течение данной опухоли изучены мало. В лечении этих опухолей операция и химиолучевая терапия являются основополагающей стратегией. С учетом наличия гигантского образования у маленького ребенка первично была выбрана неагрессивная хирургическая тактика и после биопсии и ликвородренирующей операции эффективно применена стратегия неoadъювантной ПХТ, которая показала чувствительность опухоли к химиотерапии. Применение агрессивного многоэтапного хирургического вмешательства в целях максимально радикального удаления опухоли может локально ее контролировать. Однако агрессивное биологическое поведение и быстрое метастатическое распространение опухоли, а также тяжелые инфекционные осложнения на фоне ПХТ не позволили получить адекватный эффект от проводимого комплексного лечения. Тайминг в лечении данного типа опухоли является чрезвычайно важным в достижении эффективности терапии.

Для разработки специфических рекомендаций по лечению необходимо получить больше знаний о клинической картине, молекулярных характеристиках и стратегиях лечения РАТ. Несмотря на свою редкость, РАТ следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу и включать их в патологоанатомический дифференциальный диагноз ПБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramdasi R., Kothari K., Goel N., Mahore A. An unusual variant of anlage tumor of pineal region in an infant. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):52–5. doi: 10.14791/btrt.2015.3.1.52.
- Schmidbauer M., Budka H., Pilz P. Neuroepithelial and ectomesenchymal differentiation in a primitive pineal tumor (“pineal anlage tumor”). *Clin Neuropathol.* 1989;8:7–10. PMID: 2650944.
- Obrecht-Sturm D., Pfaff E., Mynarek M., Bison B., Rodehüser M., Becker M., Kietz S., Pfister S.M., Jones D.T., Sturm D., von Deimling A., Sahm F., Kortmann R.D., Schwarz R., Pietsch T., Fleischhack G., Rutkowski S. Pineal anlage tumor: clinical and diagnostic features, and rationales for treatment. *J Neurooncol.* 2024;166(2):359–68. doi: 10.1007/s11060-023-04547-5.
- 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.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Figarella-Branger D., eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classification of Tumours), revised 4th edn. Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2016-05-13. Pp. 11, 258. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Ajayi O., Palma A., Sadanand V., Deisch J. Pineal Anlage Tumor: Case Report and Review of Literature. *JSM Neurosurg Spine.* 2014;2(4):1035. doi: 10.47739/2373-9479/1035.
- Uppal D.K., Madan R., Chatterjee D., Mohindra S., Bhatia V., Goyal S. Pineal anlage tumor: A case report and clinico-pathological review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;206:106629. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106629.
- Ahuja A., Sharma M.C., Suri V., Sarkar C., Sharma B.S., Garg A. Pineal anlage tumour – a rare entity with divergent histology. *J Clin Neurosci.* 2011;18(6):811–3. doi: 10.1016/j.jocn.2010.09.016.
- Raisanen J., Vogel H., Horoupian D.S. Primitive pineal tumor with retinoblastomatous and retinal/ciliary epithelial differentiation: an immunohistochemical study. *J Neurooncol.* 1990;9(2):165–70. doi: 10.1007/BF02427838.
- Cambruzzi E., Medeiros M.S., da Silva J.N.A.M., Nascimento G.B.C., Zandoná N.B., Kus W.P. Pineal anlage tumor: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(8):1625–9. doi: 10.1007/s00381-021-05441-z.
- Mynarek M., Pizer B., Dufour C., van Vuurden D., Garami M., Massimino M., Fangusaro J., Davidson T., Gil-da-Costa M.J., Sterba J., Benesch M., Gerber N., Juhnke B.O., Kwiecien R., Pietsch T., Kool M., Clifford S., Ellison D.W., Giangaspero F., Wesseling P., Gilles F., Gottardo N., Finlay J.L., Rutkowski S., von Hoff K. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. *Neuro Oncol.* 2017;19:576–85. doi: 10.1093/neuonc/now234.
- Donat J.F., Okazaki H., Gomez M.R., Reagan T.J., Baker H.L. Jr, Laws E.R. Jr. Pineal tumors. A 53-year experience. *Arch Neurol.* 1978;35(11):736–40. doi: 10.1001/archneur.1978.00500350040008.
- Fuller G.N., Scheithauer B.W. The 2007 revised World Health Organization (WHO) classification of tumours of the central nervous system: newly codified entities. *Brain Pathol.* 2007;17:304–7. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00084.x.
- Favero G., Bonomini F., Rezzani R. Pineal Gland Tumors: A Review. *Cancers.* 2021;13:1547. doi: 10.3390/cancers13071547.
- McGrogan G., Rivel J., Vital C., Guerin J. A pineal tumour with features of “pineal anlage tumour”. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;117(1–2):73–7. doi: 10.1007/BF01400641.
- Berns S., Pearl G. Review of pineal anlage tumor with divergent histology. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(8):1233–5. doi: 10.5858/2006-130-1233-ROPATW.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2025. Принята в печать: 29.01.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.01.2025. Accepted for publication: 29.01.2025.

Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета

Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, Р.Х. Папян²⁻⁴, М.В. Рубанская¹, С.А. Кулева⁵, Н.В. Матинян^{1,6},
А.Г. Галанскова¹, Д.Д. Сидорова¹, Д.А. Терехина¹, Т.С. Бельшева¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²Научно-исследовательский институт иммуноонкологии; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

³АОЗТ «Гематологический центр имени профессора Р.О. Еоляна» Минздрава Республики Армения; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

⁴Ереванский государственный медицинский университет; Армения, Ереван, 0025, ул. Корюн, 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета, представляет собой рекомендации по оценке риска развития, профилактике и коррекции НЯ.

Ключевые слова: руководство, нейробластома, иммунотерапия, динутуксимаб бета, нежелательные явления

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Папян Р.Х., Рубанская М.В., Кулева С.А., Матинян Н.В., Галанскова А.Г., Сидорова Д.Д., Терехина Д.А., Бельшева Т.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):77–88.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.Х. Папян: руководитель мультидисциплинарной группы по заболеваниям опорно-двигательной системы, педиатрический руководитель, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института иммуноонкологии, заведующая отделением детской онкологии Гематологического центра им. проф. Р.О. Еоляна, преподаватель кафедры детской онкологии и гематологии Ереванского государственного медицинского университета, сопредседатель Рабочей группы по вопросам подростков и молодых людей Международного общества детской онкологии (SIOP), e-mail: ruzannaparyan92@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделом анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

А.Г. Галанскова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ag@galanskova.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8044-570X>

Д.Д. Сидорова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: darya.kochetova.1993@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6559-5359>

Д.А. Терехина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: daria.terekhina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5989-3521>

Т.С. Бельшева: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

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>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Guidance for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy

G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, R.Kh. Papyan²⁻⁴, M.V. Rubanskaya¹, S.A. Kulyova⁵, N.V. Matinyan^{1,6},
A.G. Galanskova¹, D.D. Sidorova¹, D.A. Terekhina¹, T.S. Belysheva¹, 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;

²Immune Oncology Research Institute; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ³Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ⁴Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia; ⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

The guidelines for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy provide recommendations for assessing the risk of development, prevention and management of adverse events.

Key words: guidelines, neuroblastoma, immunotherapy, dinutuximab beta, adverse events

For citation: Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Papyan R.Kh., Rubanskaya M.V., Kulyova S.A., Matinyan N.V., Galanskova A.G., Sidorova D.D., Terekhina D.A., Belysheva T.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Guidance for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):77–88.

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

R.Kh. Papyan: Head of the Multidisciplinary Group on Diseases of the Musculoskeletal System, Pediatric Director, Senior Researcher at the Immune Oncology Research Institute, Head of the Pediatric Oncology Department at the Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan, Lecturer at the Department of Pediatric Oncology and Hematology at the Yerevan State Medical University, Co-chair of Global Health Network Adolescents and Young Adults Working Group of SIOP, e-mail: ruzannapapyan92@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

S.A. Kulyova: 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 N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

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, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

A.G. Galanskova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ag@galanskova.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8044-570X>

D.D. Sidorova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.kochetova.1993@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6559-5359>

D.A. Terekhina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: daria.terekhina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5989-3521>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher 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: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

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>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

Конфликт интересов. Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, С.А. Кулева, Н.В. Матинян, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева являлись лекторами ООО «Фармамондо-Биомедика». / **Conflict of interest.** G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, S.A. Kulyova, N.V. Matinyan, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva were lecturers of Farmamondo Biomedica LLC.

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

Актуальность

Иммунотерапия моноклональными антителами (мАТ) в постконсолидационном периоде терапии нейробластомы (НБ) высокого риска ознаменовала собой значительный прогресс в улучшении прогноза для пациентов, достигших хорошего ответа на терапию 1-й линии [1].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 3 препарата мАТ для лечения пациентов с НБ высокого риска – динутуксимаб (ch14.18), динутуксимаб бета (ch14.18/CHO) и накситамаб (hu3F8). Среди GD2 (дисиалоганглиозид 2)-специфических мАТ динутуксимаб бета получил широкое распространение в Европе и доступен для применения в Российской Федерации.

С 2024 г. динутуксимаб бета был включен в клинические рекомендации по НБ, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [2].

Динутуксимаб бета представляет собой химерное мАТ IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент GD2, который в высокой степени экспрессируется на клетках НБ. Противоопухолевая активность динутуксимаба бета реализуется за счет связывания с поверхностным GD2, что приводит к активации антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности, в результате чего происходит лизис опухолевых клеток [3–7].

Динутуксимаб бета одобрен Европейской комиссией в мае 2017 г. для лечения пациентов с НБ группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, которые ранее получали индукционную химиотерапию и достигли, по крайней мере, частичного ответа с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток [3]. Он также одобрен в Евросоюзе для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ с остаточным заболеванием или без него [3]. В настоящее время динутуксимаб бета также применяется в качестве компонента идукционной терапии НБ группы высокого риска и GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком [8, 9]. В Российской Федерации препарат динутуксимаб бета зарегистрирован 15.07.2022 (номер регистрационного удостоверения ЛП-008352) [10].

Применение препарата динутуксимаб бета ассоциировано с рядом нежелательных явлений (НЯ), включая болевой синдром, синдром системной капиллярной утечки (ССКУ) и аллергические реакции, что требует тщательного мониторинга и своевременного проведения симптоматической терапии [3, 11].

С учетом вышеизложенного, актуальной задачей является разработка рекомендаций по профилактике и коррекции НЯ у пациентов, получающих терапию динутуксимабом бета на территории Российской Федерации и в Евразийских странах. Такие рекомендации должны основываться на данных клинических исследований и ранее опубликованных работ, посвя-

щенных изучению НЯ у пациентов, получавших динутуксимаб бета [3, 12–17]. Подобные меры позволят оптимизировать клиническую практику, минимизировать риски развития НЯ и повысить безопасность терапии у данной категории больных.

Для написания руководства проведены систематический поиск опубликованных клинических исследований и ретроспективный анализ предыдущих отчетов о НЯ у пациентов, получавших динутуксимаб бета. В целях выявления всех релевантных исследований, оценивающих профиль безопасности динутуксимаба бета, поиск охватывал базы данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLibrary. Он осуществлялся в форме следующих запросов: “neuroblastoma”, “dinutuximab bета”, “anti-GD2 antibody”, “ch14.18/CHO”.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены и отобраны авторами на уровне заголовка/аннотации.

Для этого исследования использовались следующие критерии включения: пациенты с НБ группы высокого риска и/или с рефрактерной/рецидивирующей НБ, получавшие динутуксимаб бета на одном из этапов терапии с оценкой развития НЯ.

Авторы настоящего руководства имеют большой опыт в использовании препарата динутуксимаб бета.

Возможные схемы применения динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета является важным компонентом терапии пациентов с НБ группы высокого риска, продемонстрировавшим высокую эффективность и улучшение показателей выживаемости. Эффективность и безопасность динутуксимаба бета оценены в рамках нескольких клинических исследований [3, 12–15]. Полученные данные демонстрируют увеличение бессобытийной выживаемости (БСВ) на 20 % и общей выживаемости (ОВ) на 9 % [12–15]. В частности, в исследовании SIOPEN HRNBL1 (2002–2017 гг.), в котором оценивалось применение динутуксимаба бета в режиме 1-й линии терапии, результаты выживаемости были достоверно выше в группе пациентов, получавших динутуксимаб бета, по сравнению с группой, не получавшей препарат. Так, 5-летняя ОВ в группе с динутуксимабом бета составила 65 %, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 50 % ($p < 0,0001$) [14].

В клинической практике применяются различные режимы введения препарата. Например, в рамках постконсолидации терапия динутуксимабом бета состоит из 5 циклов, каждый из которых начинается на 36-й день. Препарат вводится в дозе 10 мг/м²/сут путем непрерывной инфузии в течение 10 сут.

Помимо монотерапии активно изучается роль динутуксимаба бета в комбинации с химиотерапевтическими препаратами у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами НБ. Так, в пилотном исследовании, проведенном N. Olgun et al., пациенты с рецидивирующей/рефрактерной НБ ($n = 19$) получали комбинацию иринотекана (50 мг/м²/сут внутривен-

но, дни 0–4), темозоломида (100 мг/м²/сут перорально, дни 0–4) и динутуксимаба бета (10 мг/м²/сут, дни 1–10). В результате была достигнута частота объективного ответа (ЧОО) в 63 % (12/19), включая 6 полных (ПО) и 6 частичных (ЧО) ответов [18].

В 2023 г. A. Wiczorek et al. опубликовали результаты терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ ($n = 25$), получивших химиоиммунотерапию иринотеканом 50 мг/м²/сут внутривенно (дни 1–5), темозоломидом 100 мг/м²/сут перорально (или внутрь) (дни 1–5), динутуксимабом бета 10 мг/м²/сут внутривенно (дни 2–6). ЧОО составила 63 % (16/25), из них 8 ПО и 8 ЧО. Важно отметить, что 3-летняя ОВ и выживаемость без прогрессии составили 36 % и 35 % соответственно [19].

В 2019 г. представлены данные по использованию динутуксимаба бета после гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток у детей с рецидивирующей НБ. Трехлетняя ОВ и БСВ составили 58 % и 45 % соответственно [20].

В исследовании Т.В. Шаманской и соавт. ($n = 5$) динутуксимаб бета использовался на индукционном этапе терапии у первичных пациентов с НБ группы высокого риска в комбинации со схемами N5 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в день 1; цисплатин 40 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4; этопозид 100 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4) и N6 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1 и 8; дакарбазин 200 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1–5; ифосфамид 1500 мг/м²/сут внутривенно за 23 ч в дни 1–5; доксорубин 30 мг/м²/сут внутривенно за 4 ч в дни 6–7). Динутуксимаб бета в дозе 10 мг/м²/сут вводился непрерывной инфузией в течение 5 сут, начиная с 5-го дня в курсе N5 и с 6-го дня в курсе N6. ЧОО составила 60 % (3/5) [8].

Длительность введения динутуксимаб бета

N. Siebert et al. в 2016 г. проанализировали фармакокинетику и фармакодинамику длительной инфузии динутуксимаба бета 100 мг/м² в течение 10 сут и продемонстрировали, что она способствует не только более эффективной иммуномодуляции, но и снижает риск развития болевого синдрома [21, 22]. В дальнейшем рабочей группой SIOPEN продемонстрировано, что введение динутуксимаба бета из расчета 100 мг/м² в течение 10 сут по сравнению с динутуксимабом бета из расчета 100 мг/м² в течение 5 сут имело лучшие профиль НЯ и переносимость. Наиболее распространенные НЯ III/IV степени согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events Version (CTCAE), описанные в исследованиях SIOPEN, включали болевой синдром, лихорадку, реакции гиперчувствительности/аллергию, ССКУ, диарею и повышение уровня печеночных ферментов. Все они наблюдались у пациентов, получавших любую схему лечения, но частота некоторых НЯ, таких как болевой синдром, реакция гиперчувствительности и гипотония, была значительно ниже при введении динутуксимаба бета в течение 10 дней [12, 13].

Способы введения динутуксимаба бета

Возможны несколько способов введения [8, 12, 13, 15]:

1. Непрерывная инфузия в течение 5 (на этапе индукции) или 10 (на этапе постконсолидации) дней в дозе 10 мг/м²/сут.

2. Ежедневная инфузия в дозе 20 мг/м² длительно — 8 ч каждая в течение 5 дней.

В целях профилактики болевого синдрома препарат предпочтительнее вводить непрерывной инфузией.

Дозовый режим динутуксимаба бета у детей с массой тела менее 12 кг

Детям с массой тела от 5 до 12 кг рекомендуется дозировка 0,33 мг/кг/сут, общая доза на цикл — 3,3 мг/кг. Для детей весом до 5 кг дозировка составляет 0,22 мг/кг/день, общая доза на цикл — 2,2 мг/кг [12, 13, 15].

Способ применения динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета вводится внутривенно. Перед введением рекомендуется установить пациенту центральный венозный катетер (ЦВК), предпочтительно двухпросветный. В случае невозможности его установки при первом применении динутуксимаба бета до начала инфузии рекомендовано обеспечить пациента периферическим доступом для проведения симптоматической терапии в случае развития острых НЯ [15, 16].

Взаимодействие динутуксимаба бета с другими лекарственными средствами

При использовании динутуксимаба бета следует избегать одновременного использования следующих препаратов [3, 15, 16]:

1. Глюкокортикостероиды (ГКС). Во время терапии динутуксимабом бета не рекомендуется применение ГКС за 2 нед до первой дозы в первом цикле и в течение 1 нед после последней дозы в предыдущем цикле, за исключением состояний, угрожающих жизни.

2. Вакцинация. В период лечения динутуксимабом бета и в течение 10 нед после завершения последнего курса терапии следует избегать вакцинации. Это связано с иммуностимулирующим действием динутуксимаба бета и потенциальным риском развития редких неврологических осложнений.

3. Фуросемид (или диуретики). У пациентов с повышенной проницаемостью капилляров существует высокий риск развития гипотензии при одновременном применении фуросемида или других диуретиков.

4. Альбумин. У пациентов с повышенной проницаемостью капилляров введение альбумина может способствовать выходу жидкости из сосудистого русла в интерстициальное и альвеолярное пространство. Это связано с тем, что при синдроме повышенной капиллярной проницаемости альбумин, наряду с плазмой, выходит в ткани, что увеличивает онкотическое давление в интерстиции и усугубляет отек. В легких это может привести к накоплению жидкости в альвеолах, нарушению газообмена и развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

торного дистресс-синдрома или других форм легочной недостаточности.

5. Внутривенный иммуноглобулин. Одновременное применение внутривенных иммуноглобулинов не рекомендуется, так как они могут снижать эффективность клеточной цитотоксичности, опосредованной динутуксимабом бета.

Приготовление раствора динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета разводят в 0,9 % растворе натрия хлорида и альбумине. Раствор можно готовить ежедневно для инфузии или приготовить раствор в объеме, достаточном на 5 дней. Количество раствора для ежедневной инфузии составляет 48 мл, для 5-дневной дозы – 240 мл, скорость инфузии должна составлять 2–2,1 мл/ч. Раствор динутуксимаба бета вводится с помощью микроструйной помпы или инфузомата/перфузора. В случае использования инфузионных систем необходимо наличие фильтров с размером пор 0,22 микрометра. Химическая и физическая стабильность при использовании разведенного препарата сохраняются до 48 ч при температуре 25 °С (в 50 мл шприце) и до 7 дней при температуре 37 °С (в 250 мл инфузионном пакете) после кумулятивного хранения при температуре 2–8 °С в течение 72 ч. Если немедленного применения после вскрытия флакона не последовало, срок хранения разведенного препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С [15, 16].

При применении динутуксимаба бета в дозе 20 мг/м² в течение 5 дней препарат разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор следует готовить ежедневно непосредственно перед использованием. Введение осуществляется со скоростью около 13 мл/ч, что обеспечивает инфузию в течение 8 ч [15].

Перед началом каждого курса лечения необходимо оценивать нижеследующие клинические параметры. В случае несоответствия параметров установленным критериям лечение откладывается до восстановления указанных значений [3, 15, 16]:

1. Пульсоксиметрия > 94 % при комнатной температуре.

2. Адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 500/\text{мкл}$, количество тромбоцитов $\geq 20\ 000/\text{мкл}$, уровень гемоглобина > 8,0 г/дл.

3. Адекватная функция печени: уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы не должен превышать < 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН).

4. Адекватная функция почек: клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин/1,73 м².

При использовании динутуксимаба бета в комбинации с химиотерапией у пациентов с рецидивом заболевания требуется подтверждение адекватного функционирования костного мозга.

У пациентов со значимыми интеркуррентными заболеваниями необходимо отсрочить начало лечения и пересмотреть возможность его проведения [3, 15, 16]:

1. Пациенты с активными инфекционными процессами.

2. Пациенты с клинически значимым плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими симптомами.

3. Пациенты с проявлениями застойной сердечной недостаточности или неконтролируемыми нарушениями сердечного ритма.

4. Пациенты с выраженными психическими расстройствами или неконтролируемыми судорожными состояниями.

5. Пациенты с клинически значимыми неврологическими расстройствами или объективной периферической нейропатией (степени > II).

6. Пациенты, которым требуются или, вероятно, могут потребоваться кортикостероиды или другие иммуносупрессивные препараты.

Мониторинг во время введения динутуксимаба бета и практические аспекты [3, 15, 16]:

1. Инфузии динутуксимаба бета должны осуществляться через ЦВК.

2. Сопроводительная терапия для внутривенного введения должна проводиться через отдельный канал катетера, если это возможно в случае наличия двух- или трехпросветного катетера.

3. Если в наличии имеется только однопросветный катетер, инфузионная линия с динутуксимабом бета должна быть подключена к ЦВК очень близко к точке входа катетера.

4. Во время инфузии динутуксимаба бета за пациентами должно осуществляться дополнительное наблюдение:

- постоянная пульсоксиметрия;

- измерение артериального давления (АД) каждые 30 мин в течение 4 ч с момента начала инфузии и затем каждые 60 мин;

- измерение массы тела 2 раза в день, чтобы обнаружить ранние признаки повышенной проницаемости капилляров.

НЯ на фоне инфузии динутуксимаба бета представлены в табл. 1 [3, 15], они оцениваются по 5-й версии СТСАЕ [23].

Таблица 1. Наиболее распространенные НЯ на фоне инфузии динутуксимаба бета

Table 1. Most common adverse effects with dinutuximab beta

НЯ Adverse effects	%
Фебрилитет Fever	88
Болевой синдром Pain	77
Аллергические реакции Hypersensitivity	74,1
Рвота Vomiting	57
Диарея Diarrhea	51
ССКУ Capillary leak syndrome	40
Гипотензия Hypotension	42,2

Профилактика и лечение нейропатической боли [15, 16, 24]

Введение динутуксимаба бета сопряжено с риском развития аллодинии и нейропатической боли. Нейропатическая боль может возникнуть из-за активации динутуксимабом бета каскада комплемента в периферических сенсорных нервных волокнах, экспрессирующих GD2 [25], поскольку GD2 экспрессируется не только в клетках НБ, но и в здоровых нервных клетках центральной и периферической нервной системы [26]. Боль чаще всего возникает в животе, конечностях, спине, грудной клетке или суставах (артралгия) [3].

Нейропатическая боль является распространенным побочным эффектом, особенно в первом цикле терапии. Для профилактики рекомендуется премедикация габапентином за 3 дня до инфузии дину-

туксимаба бета (10 мг/кг/сут однократно в 3-й день, 2 раза/сут во 2-й день, 3 раза/сут в 1-й день и в дни введения динутуксимаба бета). Максимальная однократная доза габапентина — 300 мг. Отмена габапентина осуществляется постепенно после завершения инфузии.

В первых циклах также целесообразна премедикация морфином. Стратегия обезболивания представлена в табл. 2.

Таким образом, в зависимости от НЯ предыдущего цикла доза морфина может быть снижена в следующих циклах, в некоторых случаях можно использовать пероральный морфин или обойтись без него. Предварительная инфузия морфина (0,02–0,05 мг/кг/ч, оптимально 0,03 мг/кг/ч) проводится за 2 ч до начала инфузии динутуксимаба бета. В зависимости от болевых ощущений пациента возможна отмена морфина

Таблица 2. Рекомендации по профилактике/лечению болевого синдрома у пациентов с НБ, получающих терапию динутуксимабом бета

Table 2. Recommendations for the management of pain associated with dinutuximab beta treatment in patients with neuroblastoma

Лекарство Drug	Рекомендации Management recommendation
Внутривенный морфин Intravenous morphine День/day 1	Премедикация: перед введением динутуксимаба бета (за 2 ч до инфузии) начать непрерывную внутривенную инфузию морфина (0,03 мг/кг/ч) или ввести болюс (0,03–0,06 мг/кг) с возможностью увеличения дозы до 0,1 мг/кг <i>Premedication: prior to dinutuximab beta (2 h before infusion), start a continuous intravenous morphine infusion (0.03 mg/kg/h) or administer bolus (0.03–0.06 mg/kg) with the possibility of increasing the dose up to 0.1 mg/kg</i> Одновременно с инфузией динутуксимаба бета: внутривенная инфузия морфина в дозе 0,03 мг/кг/ч. Эту дозу можно уменьшить с первого дня в зависимости от переносимости <i>Concomitantly to dinutuximab beta infusion: intravenous morphine infusion at 0.03 mg/kg/h. This dose can be reduced from the first day depending on tolerance</i> При хорошо контролируемой боли рекомендуется раннее снижение дозы морфина, а также переход на пероральный морфин как можно скорее, с постепенным снижением скорости инфузии вплоть до ее прекращения <i>If well-controlled pain: early morphine reduction is recommended as well as oral morphine as soon as possible, with a progressive decrease in the rate of infusion until its suspension</i>
Дни/days 2–10*	День +2: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,02 мг/кг/ч <i>Day +2: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.02 mg/kg/h</i> День +3: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,01 мг/кг/ч <i>Day +3: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.01 mg/kg/h</i> День +4: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,005 мг/кг/ч <i>Day +4: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.005 mg/kg/h</i> День +5: прекратить внутривенное введение морфина и перейти на пероральный морфин или пластыри с фентанилом <i>Day +5: discontinue intravenous morphine and switch to oral morphine or fentanyl patches</i>
Пероральный морфин Oral morphine	Доза от 0,2 до 0,4 мг/кг каждые 4–6 ч, подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от его состояния <i>Dose between 0.2 and 0.4 mg/kg, every 4–6 h, to be adapted to each patient according to evolution</i> Переход на пероральный морфин в зависимости от внутривенной дозы и постепенное снижение вплоть до отмены <i>Conversion to oral morphine, depending on the intravenous dose being administered, and progressively decrease until withdrawal</i>
Неопиоидные анальгетики Non-opioid analgesics	Вводить парацетамол по расписанию в течение всей инфузии. При необходимости (боли в животе, лихорадка и т. д.) следует назначать метамизол натрия, ибупрофен или другие препараты в соответствии с обычной практикой Центра <i>If necessary (abdominal pain, fever, etc.), metamizole sodium, ibuprofen or other drugs should be prescribed in accordance with the usual practice of the Center</i> В случае спазматических болей в животе или висцеральных болей предпочтительным средством лечения является метамизол натрия из-за его спазмолитического эффекта <i>In the case of abdominal cramping pain or visceral pain, the treatment of choice is metamizole sodium for its antispasmodic effect</i> В случае высокой температуры рассмотрите введение индометацина, избегайте его у пациентов младше 2 лет <i>In case of high fever, consider indomethacin administration, avoid in patients under 2 years of age</i> Рекомендуемые дозы <i>Recommended doses</i> парацетамол: 10–15 мг/кг/6 ч перорально, 15 мг/кг/6 ч (7,5 мг/кг/6 ч для пациентов < 10 кг) внутривенно <i>paracetamol: 10–15 mg/kg/6 h orally, 15 mg/kg/6 h (7.5 mg/kg/6 h for patients < 10 kg) intravenously</i> ибупрофен: 7 мг/кг перорально каждые 6–8 ч <i>ibuprofen: 7 mg/kg orally, every 6–8 h</i> метамизол натрия: 12,5 мг/кг перорально, 20 мг/кг внутривенно, дозы могут быть увеличены до 40 мг/кг, в зависимости от характеристик пациента <i>metamizole sodium: 12.5 mg/kg orally, 20 mg/kg intravenously, and doses can be increased up to 40 mg/kg according to patient characteristics</i> индометацин: 0,5 мг/кг/6 ч перорально <i>indomethacin: 0.5 mg/kg/6 h orally</i>

Примечание. * — эта рекомендация по снижению дозы морфина применима к первому циклу. Для последующих циклов ее можно адаптировать в соответствии с потребностями пациента и клинической ситуацией.

Note. * — this morphine dose reduction recommendation applies to the first cycle. For subsequent cycles, it can be adapted according to the patient's needs and the clinical situation.

в течение 5 дней путем постепенного снижения дозы (например, от 0,03 мг/кг/ч до 0,005 мг/кг/ч).

При необходимости после отмены внутривенного морфина показан пероральный сульфат морфина (0,2–0,4 мг/кг каждые 4–6 ч) или возобновление внутривенного введения. В случае умеренной боли возможно назначение перорального или внутривенного трамадола.

Мнение авторов. Необходимо стремиться отменить морфин как можно раньше, в зависимости от индивидуальной ситуации. Возможна следующая схема введения морфина во время 2-го и последующих циклов: морфин в дозе 0,02 мг/кг/ч начинают вводить за 2 ч до начала инфузии динутуксимаба бета; в последующем при отсутствии болевого синдрома в течение 8 ч на фоне инфузии динутуксимаба бета можно сократить скорость введения морфина на 50 % (0,01 мг/кг/ч), если через 2–3 ч болевой синдром на фоне инфузии динутуксимаба бета не возобновился, рекомендуется дополнительно сократить скорость введения морфина еще на 50 % (0,005 мг/кг/ч), и если в течение 2–3 ч отсутствует болевой синдром, следует полностью отменить морфин.

В случае, если несмотря на проведение адекватной обезболивающей терапии боль сохраняется, следует рассмотреть опцию прерывания инфузии антитела на 30 мин с последующим возобновлением с 50 % редукцией дозы введения с постепенным увеличением скорости до 100 %. Непереносимая, рефрактерная и/или не поддающаяся лечению боль, несмотря на непрерывную инфузию морфина, является показанием к прекращению лечения динутуксимабом бета.

Перед началом терапии морфином рекомендуется введение одной дозы ондансетрона (0,15 мг/кг) и омепразола (1 мг/кг/сут).

При хорошей переносимости и отсутствии болевого синдрома 3–5-й курс иммунотерапии можно проводить без морфина.

Профилактика аллергической реакции [15, 16, 24]

Аллергические реакции на динутуксимаб бета чаще проявляются в начале курса терапии, что связывают с иммунотоксическим воздействием МАТ [27]. Гиперчувствительность варьируется от слабых кожных проявлений до умеренной гипотонии или таких серьезных состояний, как бронхоспазм и анафилактический шок [28]. Превентивное применение антигистаминных препаратов, например дифенгидрамина или цетиризина, внутривенно за 20 мин до инфузии является обязательным. При необходимости дозу повторяют каждые 4–6 ч.

Необходим строгий мониторинг пациентов на предмет анафилаксии и аллергии, особенно в течение первых 2 циклов терапии. Анафилактические реакции, включая бронхоспазм, могут возникать вскоре после начала инфузии. При бронхоспазме показаны ингаляции неразбавленного адреналина (1:1000, 1 мг/мл) каждые 2–4 ч.

При реакциях I–II степени инфузию приостанавливают и проводят симптоматическую терапию с возможным возобновлением введения динутуксимаба бета после стабилизации состояния. Скорость инфузии корректируется индивидуально. При реакциях $\geq$ III степени инфузию прекращают немедленно и проводят симптоматическую терапию с возможным возобновлением в следующих циклах. Тяжелые, угрожающие жизни реакции (III–IV степени) требуют немедленной отмены динутуксимаба бета и прекращения лечения данным препаратом. При бронхоспазме вводится 0,1 % раствор адреналина гидрохлорида 0,01 мг/кг внутримышечно или подкожно. При крайне тяжелых ситуациях не исключается введение кортикостероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг). При этом больной должен находиться в отделении интенсивной терапии.

Профилактика фебрилитета и контроль болевого синдрома [15, 16]

К одним из наиболее часто встречающихся НЯ при лечении динутуксимабом бета относится фебрилитет, наблюдающийся более чем у 88 % пациентов, получающих данный препарат [3]. В связи с этим во время инфузии динутуксимаба бета необходимо постоянное применение жаропонижающих средств, таких как метамизол натрия. Метамизол натрия является предпочтительным нестероидным противовоспалительным препаратом для сопроводительной терапии и вводится в виде непрерывной инфузии в дозировке 80 мг/кг/сут. В случае недоступности метамизола альтернативными вариантами являются парацетамол или ибупрофен.

Если для купирования лихорадки непрерывной инфузии метамизола натрия недостаточно, возможно дополнительное назначение парацетамола или ибупрофена.

При сохранении фебрилитета $> 40^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 6 ч, несмотря на жаропонижающую терапию, инфузию антитела следует прекратить [15]. В последующих циклах дозу динутуксимаба бета необходимо уменьшить до 50 %.

У пациентов с НБ, учитывая предшествующий анамнез терапии, необходима дифференциальная диагностика с инфекционным эпизодом. Следует исключить наличие инфекционных очагов, выполнить посевы крови из ЦВК, определить уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин) и при нейтропении или клинических данных, указывающих на инфекцию, назначить эмпирическую антибактериальную терапию в соответствии с локальными протоколами учреждения. Эмпирическая антибиотикотерапия не рекомендуется при изолированном фебрилитете, даже при повышенном уровне С-реактивного белка. Если на фоне антибактериальной терапии симптомы купируются и посевы крови через 72 ч не выявляют роста микроорганизмов, антибиотики можно отменить.

Гипотензия [15, 16]

Снижение АД, или гипотензия, способно манифестировать как признак синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), клиническая картина которого включает системные проявления, такие как гипертермия, гипотензия и уртикарные высыпания. Данные признаки обычно проявляются после инициации первой внутривенной инфузии. Своевременная диагностика и адекватное лечение гипотензии при СВЦ крайне важны для предотвращения развития более серьезных осложнений, таких как органная недостаточность и летальный исход.

При развитии гипотензии I–II степени следует временно прекратить введение динутуксимаба бета. Незамедлительно проводится болюсная инфузия кристаллоидных растворов в объеме 20 мл/кг массы тела пациента внутривенно. После стабилизации АД и исчезновения симптомов гипотензии, инфузию динутуксимаба бета можно возобновить, используя прежнюю скорость введения.

При развитии гипотензии III–IV степени инфузию динутуксимаба бета следует незамедлительно прекратить. В целях поддержания гемодинамики препаратом выбора 1-й линии является норэпинефрин (норэпинефрин) в дозе 0,05 мкг/кг/мин (с последующим повышением дозы при необходимости до 0,1–0,2 мкг/кг/мин). Пациент должен находиться под контролем врача-анестезиолога-реаниматолога до стабилизации АД. Дальнейшие действия должны соответствовать утвержденным протоколам лечебного учреждения, направленным на поддержание витальных функций. Возобновление терапии динутуксимабом бета возможно в последующих циклах при условии купирования гипотензии.

В случае снижения диуреза, связанного с гипотензией, перед применением диуретиков следует обеспечить хорошую почечную перфузию жидкостями. При необходимости рекомендуется пероральный путь, который имеет более прогрессивный и медленный эффект.

Синдром системной капиллярной утечки [15, 16]

ССКУ способен развиваться в течение нескольких часов после начала терапии динутуксимабом бета и характеризуется разнообразной клинической кар-

тиной, включающей увеличение веса, фебрилитет, утомляемость, головокружение, головную боль, сыпь, затрудненное дыхание, гипотонию и тахикардию. Аналогично другим НЯ, например болевому синдрому, частота возникновения ССКУ наиболее высока в первом цикле терапии и снижается в последующих циклах.

К осложнениям ССКУ относятся отек легких, полиорганная недостаточность, обусловленная гипоперфузией, гиперкоагуляция и анасарка (табл. 3).

Терапевтический подход подразумевает внутривенную гидратацию (сбалансированные кристаллоиды или физиологический раствор натрия хлорида объемом до 20 мл/кг) и своевременное применение вазопрессоров. В качестве препарата 1-й линии при снижении АД и развитии гипоперфузии, не связанных с гиповолемией, рекомендуется использовать препарат норэпинефрин 0,05–0,3 мкг/кг/мин с последующим поэтапным увеличением дозы и скорости до достижения нормального уровня среднего АД (АДср). Если, несмотря на применение норэпинефрина, уровень АДср остается неадекватным, рекомендуется добавить раствор адреналина. Эта категория пациентов лечится в отделении реанимации.

При развитии ССКУ III степени необходимо приостановить инфузию динутуксимаба бета. После стабилизации состояния или улучшения до II степени на фоне поддерживающей терапии инфузию возобновляют в течение часа, используя 50 % от первоначальной дозы, до достижения предписанного объема. В последующих циклах дозу можно увеличить в зависимости от переносимости. При рецидиве ССКУ или развитии осложнения IV степени инфузию динутуксимаба бета прекращают окончательно.

Офтальмологическая токсичность [15, 16, 29, 30]

Анти-GD2-терапия может индуцировать офтальмологическую токсичность, проявляющуюся мидриазом и нарушением аккомодации, вследствие воздействия на парасимпатическую нервную систему глаза, вызывая, как правило, его билатеральную денервацию [29, 30]. Тяжесть и симметричность этих состояний варьируют.

При развитии мидриаза, сопровождающегося замедленной реакцией зрачка на свет и/или фотофо-

Таблица 3. Осложнения ССКУ

Table 3. Capillary leak syndrome complications

Симптомы Symptoms	Фаза гемоconцентрации Hemoconcentration phase	Фаза утечки Leak phase	Фаза после утечки Post-leak phase
Астения Asthenia	Предобморочное состояние Presyncope	Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	Восстановление внутрисосудистого объема Restoration of intravascular volume
Миалгия Myalgia	Олигурия Oliguria	Генерализованный отек Generalized edema	
Фебрилитет Fever	Гипотония Hypotension		
Боль в животе Abdominal pain	Гипоперфузия Hypoperfusion		
Осложнения Complications	Шок Shock	Синдром сдавления Compartment syndrome	Сердечно-легочная недостаточность Cardiopulmonary failure
тромбоз глубоких вен deep vein thrombosis	Полиорганная недостаточность Multiorgan failure	Рабдомиолиз Rhabdomyolysis	

бией, следует приостановить введение динутуксимаба бета. При регрессии симптомов возможно возобновление инфузии в уменьшенной дозе (50 %). Рекомендуется использование солнцезащитных очков и фото-защитных средств для продолжения терапии, а также незамедлительная консультация врача-офтальмолога.

В случае персистирующего мидриаза следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения терапии динутуксимабом бета.

При развитии офтальмологической токсичности III степени инфузию динутуксимаба бета следует прекратить окончательно.

Неврологическая токсичность [15–17]

У 9 % пациентов наблюдаются нейропатии, как сенсорные, так и моторные [3]. Большинство НЯ I–II степени тяжести и имеют тенденцию к разрешению. Необходимо тщательно оценивать случаи нейропатии, длящиеся более 4 дней, исключая невоспалительные этиологии, прогрессирование основного заболевания и метаболические нарушения.

При развитии нейропатии II степени (моторной, с сенсорными проявлениями или без них) инфузию динутуксимаба бета следует приостановить. После регресса неврологических симптомов возможно возобновление инфузии с уменьшением скорости на 50 %. При устранении НЯ допускается постепенное повышение скорости до исходной.

В случае стойкой периферической моторной нейропатии II степени, периферической нейропатии III степени, офтальмологической токсичности III степени или объективной продолжительной слабости рекомендуется прекратить инфузию динутуксимаба бета. При рецидиве данных состояний инфузию следует остановить окончательно.

Согласно последним данным, в случаях тяжелой нейротоксичности применение кортикостероидов, гамма-глобулинов или плазмафереза может способствовать разрешению состояния [17, 31].

Гематологическая токсичность [15, 16]

После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток часто манифестирует гематологическая токсичность, проявляющаяся в виде тромбоцитопении, лейкопении и анемии. Эти НЯ обычно носят транзиторный характер и разрешаются в большинстве случаев самостоятельно, не требуя специфической терапии или коррекции доз введения динутуксимаба бета. Тактика наблюдения является адекватной при отсутствии клинических признаков, указывающих на необходимость вмешательства.

Диарея и рвота [15, 16]

Диарея — частое НЯ, связанное с терапией динутуксимабом бета. В клинической практике она нередко проявляется на поздних этапах инфузии и/или уже после выписки пациента из стационара. Предполагается, что диарея обусловлена ССКУ и/или отменой морфина. При легкой степени диареи пациентам может быть достаточно инфузионной терапии, в то время как при тяжелой диарее после исключения инфекционной этиологии возможно назначение лоперамида.

При одновременном применении динутуксимаба бета и иринотекана не исключено развитие иринотекан-ассоциированной диареи (ИАД). Механизм развития ИАД многофакторен и включает прямое повреждение эпителия кишечника активным метаболитом иринотекана SN-38, а также влияние на микробиом кишечника, приводящее к повышенной продукции провоспалительных медиаторов [32]. ИАД классифицируется на раннюю (возникающую во время или в течение 24 ч после инфузии иринотекана) и позднюю (возникающую более чем через 24 ч после инфузии) [30]. Ранняя диарея, как правило, связана с холинергическим синдромом и эффективно купируется атропином [33]. Поздняя диарея, напротив, более устойчива к лечению и требует агрессивного подхода, включая лоперамид в высоких дозах в зависимости от веса ребенка (табл. 4), антибиотики

Таблица 4. Дозы лоперамида для детей [32, 34, 35]

Table 4. Dose recommendation of loperamide for pediatric patients [32, 34, 35]

Вес, кг Weight, kg	Первая доза, мг First dose, mg	Рекомендации по дозе Dosing recommendations
> 43	4	Принимать 4 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 16 мг <i>Take 4 mg after the first loose bowel movement, followed by 2 mg every 4 h. Do not exceed 16 mg per day</i>
30–43	2	Принимать 2 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 2 ч. Ночью возможен прием по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 12 мг <i>Take 2 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 2 h. During the night, the patient may take 2 mg every 4 h. Do not exceed 12 mg per day</i>
20–30	2	Принимать 2 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 3 ч. Ночью возможен прием по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 8 мг <i>Take 2 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 3 h. During the night, the patient may take 2 mg every 4 h. Do not exceed 8 mg per day</i>
13–20	1	Принимать по 1 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 6 мг. <i>Take 1 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 4 h. Do not exceed 6 mg per day</i>
< 13	0,5	Принимать 0,5 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 0,5 мг каждые 3 ч. Ночью возможен прием по 0,5 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 4 мг <i>Take 0.5 mg after the first loose bowel movement, followed by 0.5 mg every 3 h. During the night, patient may take 0.5 mg every 4 h. Do not exceed 4 mg per day</i>

(метронидазол или ванкомицин при подозрении на *Clostridium difficile*) и в тяжелых случаях октреотид [34, 35]. Профилактические мероприятия, такие как диета с низким содержанием клетчатки и избегание продуктов, усиливающих перистальтику, также играют важную роль в снижении риска развития ИАД [34, 35]. Прием лоперамида необходимо продолжить в течение 12 ч после прекращения диареи [32].

Перед назначением лоперамида пациенту, получающему динутуксимаб бета, необходимо исключить инфекционную этиологию диареи, основываясь на данных клинического обследования и лабораторных анализов. Несоблюдение данного требования может привести к неблагоприятным последствиям, учитывая риски усугубления инфекционного процесса.

В терапии рвоты, как в профилактических, так и в лечебных целях, эффективным считается использование антагонистов 5-НТЗ-рецепторов.

Гепатотоксичность [15, 16]

При лечении динутуксимабом бета может наблюдаться повышение уровня печеночных трансаминаз [10, 11], особенно у пациентов, предварительно получавших бусульфан/мелфалан или имевших веноокклюзионную болезнь. В большинстве случаев эти явления носят несерьезный и преходящий характер, что предположительно связано с одновременным применением гепатотоксичных препаратов.

При повышении уровней трансаминаз менее чем в 20 раз выше ВГН рекомендуется тщательный мониторинг пациента без снижения дозы или прерывания терапии динутуксимабом бета. Следует избегать назначения гепатотоксичных препаратов.

Нефротоксичность [15, 16]

Перед назначением динутуксимаба бета необходимо убедиться в адекватной функции почек, оцениваемой по СКФ или клиренсу сывороточного креатинина. В случаях нарушения почечной функции, не достигающего III степени, следует проявлять особую осторожность и избегать применения нефротоксичных препаратов.

Сердечная токсичность [15, 16]

Любые проявления сердечной недостаточности — немедленные показания для выполнения электрокардиограммы, и при обнаружении ишемии миокарда инфузию динутуксимаба бета следует немедленно прекратить.

Пациенты с бессимптомной предсердной тахикардией, сопровождающейся повышением температуры, но без признаков ишемии или клинически выраженной гипотензии требуют пристального наблюдения. В таких случаях продолжение лечения возможно. Однако развитие сердечной токсичности III степени и выше служит безусловным показанием к окончательному прекращению введения динутуксимаба бета.

При клинических признаках гиперволемии допустимо применение диуретиков (фуросемида) для снижения систолического АД (САД). Инфузию динутуксимаба бета необходимо остановить, если САД опускается ниже 80 мм рт. ст. или снижается как минимум на 20 мм рт. ст. от исходного уровня и не восстанавливается после инфузии кристаллоидных растворов. Возобновление лечения возможно лишь после возвращения САД к исходным значениям, при этом доза препарата должна быть снижена на 50 %.

Гипонатриемия [15, 16]

У пациентов, получающих динутуксимаб бета, существует риск развития гипонатриемии. При возникновении симптоматической гипонатриемии, персистирующей более 48 ч при уровне натрия < 125 ммоль/л, или в случае тяжелой бессимптомной гипонатриемии (натрий < 120 ммоль/л) применение динутуксимаба бета следует прекратить. Однако электролитный дисбаланс III степени, в частности гипонатриемия < 124 ммоль/л, при отсутствии неврологической симптоматики и клинических последствий, поддающийся коррекции в течение 24 ч, не требует изменения дозы при условии тщательного мониторинга и оценки переносимости данной токсичности.

Терапию динутуксимабом бета следует прекратить безвозвратно при развитии следующих проявлений токсичности [36]:

- Нестерпимая, не поддающаяся облегчению или рефрактерная боль, сохраняющаяся, несмотря на адекватную анальгетическую терапию.
- Анафилактические реакции III или IV степени тяжести.
- Продолжительная периферическая моторная нейропатия II степени, сопровождающаяся объективной и устойчивой слабостью.
- Периферическая нейропатия III степени тяжести.
- Офтальмологическая токсичность III степени тяжести.
- Гипонатриемия IV степени тяжести (уровень натрия < 120 ммоль/л), не корректирующаяся адекватной терапией.
- ССКУ IV степени тяжести или его рецидив.
- Кардиологическая токсичность IV степени тяжести.

Заключение

Руководство по профилактике и коррекции НЯ у пациентов, получающих терапию динутуксимабом бета, подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода. Тщательный мониторинг, раннее выявление и своевременное вмешательство позволяют минимизировать риски и улучшить переносимость лечения.

Особое внимание следует уделять обучению медицинского персонала и пациентов, что способствует повышению осведомленности о возможных НЯ

и методах их устранения. Индивидуализация терапии с учетом особенностей каждого пациента остается ключевым аспектом успешного лечения.

Соблюдение рекомендаций нашего руководства не только повышает безопасность терапии, но и спо-

собствует достижению лучших клинических результатов. Дальнейшие исследования и обмен опытом помогут оптимизировать подходы к управлению НЯ, обеспечивая пациентам более высокое качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Voeller J., Sondel P.M. Advances in Anti-GD2 Immunotherapy for Treatment of High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):163–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000001369.
- Нейробластома. Клинические рекомендации. ID: 78_2. [Электронный ресурс]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/78_2 (дата обращения 20.03.2025). Neuroblastoma. Clinical guidelines. ID: 78_2. [Electronic resource]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/78_2 (appeal date 20.03.2025). (In Russ.).
- Qarziba (dinutuximab beta) Summary of Product Characteristics (28/01/2020). [Electronic resource]: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_en.pdf. Accessed Dec 2020.
- Hoy S.M. Dinutuximab: A Review in High-Risk Neuroblastoma. *Target Oncol.* 2016;11(2):247–53. doi: 10.1007/s11523-016-0420-2.
- Mastrangelo S., Rivetti S., Triarico S., Romano A., Attinà G., Maurizi P., Ruggiero A. Mechanisms, Characteristics, and Treatment of Neuropathic Pain and Peripheral Neuropathy Associated with Dinutuximab in Neuroblastoma Patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12648. doi: 10.3390/ijms222312648.
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- Parsons K., Bernhardt B., Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma--the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother.* 2013;47(2):210–8. doi: 10.1345/aph.1R353.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Иванов Н.С., Рабаева Л.Л., Ядгаров М.Я., Запиринная О.С., Уталиева Д.Т., Литвинов Д.В., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Переносимость и токсичность индукционной химиоиммунотерапии с динутуксимабом бета у первичных пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(1):108–18. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-108-118. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Ivanov N.S., Rabaeva L.L., Yadgarov M.Ya., Zatsarinina O.S., Utalieva D.T., Litvinov D.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Tolerability and toxicity of induction chemoimmunotherapy with dinutuximab beta in newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024;23(1):108–18. (In Russ.).]
- Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Горбунова Т.В. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):12–20. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-2-12-20. [Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Gorbunova T.V. A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):12–20. (In Russ.).]
- Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. [Электронный ре-сурс]: URL: <https://web.archive.org/web/20221227085254/https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (дата обращения 27.02.2025). [State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. [Electronic resource]: URL: <https://web.archive.org/web/20221227085254/https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (appeal date 27.02.2025). (In Russ.).]
- Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчугов Е.М., Субора А.Ю., Михайлова Е.А., Гогун А.А., Изможерова Р.И., Борокшинова К.М. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(4):33–9. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39. [Faseeva N.D., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Subora A.Yu., Mikhailova E.A., Gogun A.A., Izmozherova R.I., Borokshinova K.M. Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(4):33–9. (In Russ.).]
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Balwierz W., Castel V., Ash S., Beck-Popovic M., Laureys G., Chi Fung Chan G., Ruud E., Vetteranta K., Owens C., Schroeder H., Loibner H., Ambros P.F., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H.N. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:10013.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel).* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
- Balaguer J., García Hidalgo L., Hladun R., Márquez Vega C., Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Target Oncol.* 2023;18(1):77–93. doi: 10.1007/s11523-022-00930-w.
- Barone G., Barry A., Bautista F., Brichard B., Defachelles A.S., Herd F., Manzitti C., Reinhardt D., Rubio P.M., Wiecek A., van Noesel M.M. Managing Adverse Events Associated with Dinutuximab Beta Treatment in Patients with High-Risk Neuroblastoma: Practical Guidance. *Paediatr Drugs.* 2021;23(6):537–48. doi: 10.1007/s40272-021-00469-9.
- Wiecek A., Manzitti C., Garaventa A., Gray J., Papadakis V., Valteau-Couanet D., Zachwieja K., Pötschger U., Pribill I., Fiedler S., Ladenstein R., Lode H.N. Clinical Phenotype and Management of Severe Neurotoxicity Observed in Patients with Neuroblastoma

- Treated with Dinutuximab Beta in Clinical Trials. *Cancers* (Basel). 2022;14(8):1919. doi: 10.3390/cancers14081919.
18. Olgun N., Cecen E., Ince D., Kizmazoglu D., Baysal B., Onal A., Ozdogan O., Guleryuz H., Cetinoglu R., Demiral A., Olguner M., Celik A., Kamer S., Ozer E., Altun Z., Aktas S. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022;12:1041443. doi: 10.3389/fonc.2022.1041443.
 19. Wiczeorek A., Zaniowska-Tekiel A., Ehler K., Pawinska-Wasikowska K., Balwierz W., Lode H. Dinutuximab beta combined with chemotherapy in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. *Front Oncol.* 2023;13:1082771. doi: 10.3389/fonc.2023.1082771.
 20. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., Lang A.M., Ambross P., Schaefer J., Fuchs J., Loibner H., Schwinger W., Handgretinger R. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma [abstract]. In: Proceedings of the Fourth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival; Sept 30-Oct 3, 2018; New York, NY. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(2 Suppl):Abstract nr A013.
 21. Siebert N., Eger C., Seidel D., Jüttner M., Zumpe M., Wegner D., Kietz S., Ehler K., Veal G.J., Siegmund W., Weiss M., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs.* 2016;8(3):604–16. doi: 10.1080/19420862.2015.1130196.
 22. Siebert N., Troschke-Meurer S., Marx M., Zumpe M., Ehler K., Gray J., Garaventa A., Manzitti C., Ash S., Klingebiel T., Beck J., Castel V., Valteau-Couanet D., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Impact of HACA on Immunomodulation and Treatment Toxicity Following ch14.18/CHO Long-Term Infusion with Interleukin-2: Results from a SIOPEL Phase 2 Trial. *Cancers* (Basel). 2018;10(10):387. doi: 10.3390/cancers10100387.
 23. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: 27 November 2017. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. [Electronic resource]: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
 24. Amoroso L., Fagioli F., Tondo A., Conte M., Badino C., Di Cataldo A., Viscardi E., De Leonardi F., De Ioris M.A., Luksch R. Strategies to manage the adverse effects of immunotherapy with dinutuximab beta in neuroblastoma: an Italian experience and literature review. *Support Care Cancer.* 2025;33(3):153. doi: 10.1007/s00520-024-09135-5.
 25. Keyel M.E., Reynolds C.P. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics.* 2018;13:1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.
 26. Lammie G., Cheung N., Gerald W., Rosenblum M., Cordoncardo C. Ganglioside gd(2) expression in the human nervous-system and in neuroblastomas – an immunohistochemical study. *Int J Oncol.* 1993;3(5):909–15. doi: 10.3892/ijo.3.5.909.
 27. Lode H.N., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Wiczeorek A., Castel V., Ash S., Laureys G., Papadakis V., Owens C., Garaventa A., Manzitti C., Siebert N., Troschke-Meurer S., Glogova E., Poetschger U., Ladenstein R.L. Randomized use of anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in high-risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEL LTI-trial. *J Clin Oncol.* 2019;15_suppl:10014. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1001.
 28. Brennan F.R., Morton L.D., Spindeldreher S., Kiessling A., Allenspach R., Hey A., Muller P.Y., Frings W., Sims J. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *MAbs.* 2010;2(3):233–55. doi: 10.4161/mabs.2.3.11782.
 29. Blom T., Lurvink R., Aleven L., Mensink M., Wolfs T., Dierselhuus M., van Eijkelenburg N., Kraal K., van Noesel M., van Grotel M., Tytgat G. Treatment-Related Toxicities During Anti-GD2 Immunotherapy in High-Risk Neuroblastoma Patients. *Front Oncol.* 2021;10:601076. doi: 10.3389/fonc.2020.601076.
 30. Андреева Н.А., Бездольнова Е.О., Качанов Д.Ю., Смирнова А.Б., Телешова М.В., Уталиева Д.Т., Хамин И.Г., Шаманская Т.В. Офтальмологическая токсичность анти-GD2-иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):248–57. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-248-257. [Andreeva N.A., Bezdolnova E.O., Kachanov D.Yu., Smirnova A.B., Teshova M.V., Utalieva D.T., Khamin I.G., Shamanskaya T.V. Ophthalmic toxicity of anti-GD2 immunotherapy (dinutuximab beta) in a patient with high-risk neuroblastoma: a case report and literature review. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021;100(3):248–57. (In Russ.)].
 31. Papadakis V., Kelaidi C., Zisaki K., Antoniadis K., Pitsoulakis G., Polychronopoulou S. Dinutuximab beta-related severe neurotoxicity: Resolution with the use of plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(4):e29465. doi: 10.1002/pbc.29465.
 32. Xu J., Xie L., Sun X., Guo W. Irinotecan-Induced Diarrhea during a Protracted Administration Schedule for Pediatric Sarcomas – Mechanisms and Clinical Applications. *Clin Oncol.* 2022;7:1953. ISSN: 2474-1663.
 33. Stein A., Voigt W., Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(1):51–63. doi: 10.1177/1758834009355164.
 34. Pappo A.S., Lyden E., Breitfeld P., Donaldson S.S., Wiener E., Parham D., Crews K.R., Houghton P., Meyer W.H.; Children's Oncology Group. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):362–9. doi: 10.1200/JCO.2006.07.1720.
 35. Wagner L.M., McAllister N., Goldsby R.E., Rausen A.R., McNall-Knapp R.Y., McCarville M.B., Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):132–9. doi: 10.1002/pbc.20697.
 36. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for dinutuximab beta (Apeiron): EMA/263814/2017, first published 15 May 2017.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2025. Принята в печать: 07.04.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.01.2025. Accepted for publication: 07.04.2025.

Легенда онкологии

1 февраля 2025 г. на малой сцене Государственного Кремлевского дворца при поддержке Администрации Президента России в 9-й раз состоялась церемония вручения премии «Будем жить!». В номинации «Легенды онкологии» отмечен академик РАН, врач-детский онколог Владимир Георгиевич Поляков.



Академик Владимир Георгиевич Поляков — признанный в России и за рубежом специалист в области детской онкологии, выдающийся хирург, авторитетный ученый, внесший значительный вклад в развитие этой сложной области отечественной медицины.

В.Г. Поляков родился 14 сентября 1949 г. в Краснодарском крае. На выбор профессии повлиял его старший брат, ставший основателем династии врачей Поляковых, которую продолжают уже сыновья акаде-

мика. В 1967 г. он поступил в медицинский институт, где с 1-го курса проявлял интерес к анатомии и детской хирургии. На 4-м курсе увлекся оториноларингологией.

В 1973 г. В.Г. Поляков окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, а в 1975 г. — клиническую ординатуру по оториноларингологии. Судьбоносной стала его встреча с академиком Л.А. Дурновым, на тот момент заведующим отделением детской онкологии. В 1976 г. Владимир Георгиевич начал работу в Онкологическом научном центре под его непосредственным руководством.

Научная деятельность В.Г. Полякова сосредоточена на злокачественных новообразованиях головы и шеи у детей. В 1980 г. он защитил кандидатскую, а в 1992 г. — докторскую диссертации. С 2001 по 2018 г. занимал должность заместителя директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Автор свыше 700 научных работ, соавтор монографий, методических рекомендаций, учебников по детской онкологии. Проходил стажировки в ведущих онкологических центрах мира. С 1997 г. — профессор, с 2005 г. — заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО. Академик РАН с 2013 г.

Уважаемый Владимир Георгиевич! Выражаем Вам признательность и почтение в связи с присуждением награды «Легенды онкологии», что является свидетельством выдающихся заслуг и значительного вклада в развитие онкологической науки и практики. Эта премия, учрежденная с целью отметить исключительные достижения в области борьбы с онкологическими заболеваниями, подчеркивает Вашу преданность делу и новаторский подход к лечению детского рака. Поздравляем с заслуженным признанием!

VI Дурновские чтения «ГКО – до 18 и старше (дети и взрослые)»

14 февраля 2025 г. состоялись VI Дурновские чтения. Мероприятие прошло на базе НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в гибридном формате. Его слуша-

телями стали более 160 врачей. Доклады были представлены ведущими специалистами России в области онкологии и детской онкологии.

IX Национальный научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

14 февраля 2025 г. в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова на IX Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» состоялась сессия

по детской онкологии, где свои доклады представили специалисты из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Второй Глобальный Онкотон (The Second Global OncoThon)

15 февраля 2025 г. весь мир объединился в борьбе с детским раком, проводя Второй Глобальный Онкотон – 24-часовое виртуальное мероприятие надежды, действия и вдохновения.

Оно было организовано OncoDaily совместно с Международным обществом детской онкологии

(SIOP). На мероприятии собрался невероятный состав мировых лидеров, исследователей и активистов, занимающихся продвижением исследований в области детской онкологии!

От нашей страны активно участвовали А.Г. Румянцев, К.И. Киргизов и Г.Б. Сагоян.

XXVI Конгресс педиатров России

28 февраля 2025 г. состоялась сессия по детской онкологии-гематологии на XXVI Конгрессе педиатров России, на которой по широкому спектру вопро-

сов выступили ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

I Международная школа «ТГСК у детей: солидная онкология. Особенности сбора ГСК, трансплантации и иной клеточной терапии»

14 марта 2025 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой прошла I Международная школа «ТГСК у детей: солидная онкология. Особенности сбора ГСК, трансплантации и иной клеточной терапии». На мероприятии присутствовали 70 очных и 83 онлайн-слушателя. На Школе выступили международные коллеги из Армении, Египта, Турции и Вьетнама.



Первая очная встреча БРИКС по детской онкологии и гематологии

15 марта 2025 г. прошла первая очная встреча БРИКС по детской онкологии и гематологии. В ней приняли участие коллеги из Армении, Египта, Китая, Индии, Турции и Вьетнама.

В ходе мероприятия были намечены совместные шаги для улучшения результатов лечения, например, запланированы совместные семинары и стажировки.

VI Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина. Здоровый ребенок – миссия выполнима»

26–28 марта 2025 г. прошел VI Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина. Здоровый ребенок – миссия выполнима»,

в котором приняли участие члены РОДОГ. На мероприятии выступили ведущие специалисты России по широкому спектру вопросов.

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 подписными 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 подписи к рисунку. 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. M.: 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.

Лидирующая фармацевтическая компания*



20 ЛЕТ **rns** Фармстандарт

* Среди отечественных производителей лекарственных средств и БАДов по объему реализуемой продукции в натуральном выражении. (IQVIA Databases: Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ по итогам 6 м. 2023 г.)

КАРЗИБА (динутуксимаб бета) – единственный анти-GD2

иммунотерапевтический препарат,
рекомендованный SIOPEN в качестве стандарта
терапии нейробластомы высокого риска, а также
при рецидивах и рефрактерных формах нейробластомы¹⁻³



- Препарат КАРЗИБА улучшает долгосрочную выживаемость по сравнению с неиммунотерапевтическим лечением у пациентов с нейробластомой высокого риска, а также у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами нейробластомы^{1,2}
- Терапия препаратом КАРЗИБА позволяет преодолеть порог пятилетней выживаемости более 60% пациентов и повысить шансы на излечение¹
- Безопасность терапии подтверждена в рамках клинических исследований более чем у 600 пациентов в мире²

Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России, ЛП-008352 от 15.07.2022⁴



1. QARZIBA® (dinutuximab beta). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9441>. Accessed: July 2022. 2. Ladenstein R, et al. Cancers. 2020;12:309. 3. European Medicines Agency. Assessment Report. Dinutuximab beta. EMA/263814/2017. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА (динутуксимаб бета), 2024, www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=dinutuximab%20beta&m=mnn.

Регистрационный номер: ЛП-008352 от 15.07.2022. **Торговое наименование препарата:** КАРЗИБА. **Международное непатентованное наименование:** динутуксимаб бета. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** антиопластические средства, моноклональные антитела. **Фармакологические свойства:** динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисахарида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы. **Показания к применению:** лечение нейробластомы высокого риска у пациентов в возрасте от 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Перед лечением рецидивирующей нейробластомы следует добиться стабилизации любого активно прогрессирующего заболевания другими подходящими методами терапии. У пациентов с рецидивирующей/рефрактерной болезнью и у пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат КАРЗИБА следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2). **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата. Острая болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) 3-й или 4-й степени тяжести или распространенная хроническая БТПХ. Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** препарат КАРЗИБА следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт в проведении противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию, в условиях непосредственной доступности средств для проведения реанимации. **Режим дозирования:** Лечение препаратом КАРЗИБА состоит из 5 последовательных курсов, продолжительность каждого из которых составляет 35 дней. Индивидуальную дозу определяют на основе площади поверхности тела, и она должна составлять в общей сложности 100 мг/м² на курс. Возможны два способа применения: непрерывная инфузия в течение первых 10 дней каждого курса (в общей сложности 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м²; 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м², вводимых в течение 8 ч, в первые 5 дней каждого курса. Если в комбинации с препаратом КАРЗИБА вводят ИЛ-2, его следует вводить в виде подкожных инъекций 6×10⁶ МЕ/м²/сут, в течение 2 периодов по 5

последовательных дней, при этом общая доза должна составлять 60×10⁶ МЕ/м² на курс. Первый 5-дневный курс должен начинаться за 7 дней до первой инфузии динутуксимаб бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаб бета дни с 1 по 5 каждого курса динутуксимаб бета). **Побочное действие. Резюме профиля безопасности:** Безопасность динутуксимаб бета оценивали у 628 пациентов с нейробластомой высокого риска и рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой, которые получали его в виде непрерывной инфузии (212 пациентов) или в виде многократных ежедневных инфузий (416 пациентов). У большинства пациентов препарат комбинировали с 13-цис-ретиноевой кислотой, и у 307 пациентов — с ИЛ-2. Наиболее распространенными нежелательными реакциями (НР) были пирексия (88 %) и боль (77 %), которые развивались несмотря на обезболивающее лечение. Другими частыми НР были гиперчувствительность (74,1 %), рвота (57 %), диарея (51 %), синдром повышенной проницаемости капилляров (40 %), анемия 72,3 %, нейтропения 52 %, тромбоцитопения 49,6 % и артериальная гипотензия (42,2 %). **Передозировка:** сообщений о случаях передозировки динутуксимаб бета не поступало. В случае передозировки следует тщательно контролировать признаки или симптомы НР у пациентов и проводить поддерживающее лечение, в зависимости от обстоятельств. **Форма выпуска:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4,5 мг/мл. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Препарат КАРЗИБА следует использовать сразу после вскрытия. **Срок годности:** невскрытый флакон – 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Дата истечения срока годности относится к последнему дню указанного месяца. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Производитель:** производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка): Патеон Италия С.н.А., 2^я Трав. СХ Виа Мореленсе 5, 03013, Ферентино (пров. Фрозиноне), Италия, Patheon Italia S.p.A., 2^я Трав. SX Via Morolense 5, 03013, Ferentino (Prov. of Frosinone), Italy. Вторичная (потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества: Миллмонт Хелскаре Лтд, Корпус 7, Сити Норт Бизнес Кампус, Стэмаллин, графство Мит, K32 YD60, Ирландия, Millmount Healthcare Limited, Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K 32 YD60, Ireland. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Фармамондо», Россия 109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. 1, ком. 3. Тел.: +7 495 098 0188; e-mail: info@farmamondo.ru. **Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА.**



ООО «ФАРМАМОНДО-БИОМЕДИКА»
109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7,
пом. 1, ком. 3, тел: +7 495 098 01 88

FM-COMM-ONCO-0124-001
На правах рекламы.
Данный материал предназначен для специалистов
здравоохранения.