

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

2' **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

2' 2025

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Шаманская Татьяна Викторовна, 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. № 2. 1—136.

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. Трубецкого 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 врач-детский онколог детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии 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 (химиотерапии 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, президент 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, академик 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

Виллах 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)

Нейрофиброматоз 1 типа

одно из самых частых среди редких заболеваний¹



Критерии для постановки диагноза Нейрофиброматоз 1 типа²

НФ1 диагностируют
у детей **родителей без НФ1**
при наличии **2 и более** признаков

или

НФ1 диагностируют
у детей **родителей с НФ1**
при наличии **1 и более** признаков

6 и более **гиперпигментных пятен цвета «кофе с молоком»** размерами:

- в допубертатном периоде – 5 мм и более
- в постпубертатном периоде – 15 мм и более

1

2 или более **нейрофибром** любого типа
или одна **плексиформная нейрофиброма**

2

3

Множественные, похожие на **веснушки**,
гиперпигментные пятна в подмышечной
или паховой областях

4

Глиома зрительного пути

5

Характерные **изменения костей**

6

Патогенная мутация в гене NF1,
выявляемая в тканях без видимых
клинических признаков (лейкоциты
периферической крови, клетки
буккального эпителия)

7

2 и более **узелков Лиша** на радужной
оболочке глаза или 2 и более аномалии
сосудистой оболочки глаза (хороидальные
гамартомы)

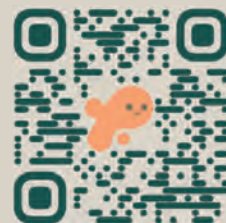
НФ1 – нейрофиброматоз 1 типа; NF1 (Neurofibromin 1) – нейрофибромин 1.
1. Bekiesinska-Figatowska M, A mini review on neurofibromatosis type 1 from the radiological point of view, J Rare Dis Res Treat. 2017; 2(6): 45–49.
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Panoza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehr-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR, Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation, Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506–1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасыотикалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж
Телефон: +7 (495) 799-56-99, Сайт: <http://www.astrazeneca.ru>
Номер одобрения: RU-23226, Дата одобрения: 28.11.2024, Дата истечения одобрения: 27.11.2026.

AstraZeneca

Узнайте
больше на сайте
НЕ-ТОЧКА.РФ





"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

2' 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 Novolesnaya 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 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055

<https://journal.nodgo.org/jour>

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin

E-mail: vak@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. № 2. 1—136.

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 Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for 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, President 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., Academician 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)

ОТ РЕДАКЦИИ

15 июня — День медицинского работника

12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость подростков (15–17 лет). Современные возможности диагностики и лечения. Популяционное исследование на уровне федерального округа

В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева

13

Эффективность и переносимость индукционного режима химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина у детей и подростков с назофарингеальной карциномой. Предварительные результаты исследования НФК-ДГОИ-2022

Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков, А.Р. Волкова, Д.Ж. Нургалиев, Н.С. Грачев

20

Клиническая значимость растворимых форм галектинов при опухолях костей у детей

П.Л. Прищеп, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, Е.И. Карамышева, Д.В. Рогожин, С.Р. Варфоломеева, Н.Е. Кушлинский

31

Результаты лечения пациентов с гепатобластомой группы высокого и очень высокого риска

Р.А. Моисеенко, Д.Г. Ахаладзе, А.В. Филин, М.Я. Ядгаров, Э.Ф. Ким, Г.С. Рабаев, Е.В. Феоктистова, Н.Н. Меркулов, А.В. Метелин, Г.В. Терещенко, В.В. Щукин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов

40

Трансфузии патоген-редуцированных компонентов донорской крови реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.Б. Кумукова, Н.Н. Старостин, Э.А. Мамедов, П.Е. Трахтман

54

Тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации: результаты ретроспективного мультицентрового исследования

Д.С. Смирнова, К.И. Киргизов, И.В. Казанцев, С.А. Кулева, П.С. Толкунова, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, С.И. Лапаева, Т.З. Алиев, Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, И.О. Костарева, К.А. Сергеев, Н.Г. Степанян, Г.О. Бронин, М.В. Натрусова, Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова, Д.В. Шевцов, П.А. Наймушина, Д.Ю. Качанов, Л.В. Вахонина, Л.Г. Фечина, И.И. Спичак, Н.С. Грачев, С.Р. Варфоломеева, Л.С. Зубаровская

63

Качество жизни пациентов детского возраста после завершения противоопухолевой терапии злокачественных новообразований почек

Е.В. Жуковская, О.А. Нисиченко, И.Р. Минулин, А.Ю. Кречетова, Ю.С. Милосердова, С.И. Алексеева, А.Ф. Карелин

73

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Особенности диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии у детей

П.В. Краличкин, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков, Г.А. Новичкова

82

Клинический взгляд на патоморфологические факторы риска после инициальной энуклеации глаза при ретинобластоме

И.Ю. Трушкова, Т.Л. Ушакова, Е.А. Мороз

90

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Рецидивы нейробластомы группы высокого риска с изолированным лептоменингеальным поражением <i>А.Н. Турчина, Д.Ю. Качанов, Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Р.А. Моисеенко, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, М.Э. Дубровина, А.А. Гвоздев, Т.В. Шаманская</i>	96
Персонализированная консолидирующая терапия венетоклаксом при вторичном остром миелоидном лейкозе у пациента после нейробластомы: успешный клинический случай <i>М.М. Антошин, В.В. Карташова, Е.В. Скоробогатова</i>	107

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

Преимственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами <i>Ю.В. Диникина</i>	113
Памятка для пациентов по использованию порт-системы <i>Н.В. Матинян, В.В. Шукин</i>	121

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Нейробластома высокого риска. Навигация по лабиринтам накопленного опыта»	124
Резолюция Совета экспертов «Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска»	128

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

Евразийская школа детского онколога и гематолога	131
Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»	131
SIOP DiSPLeN	131
Объявление о назначении членов SIOP в Country Ambassadors to SIOP Asia от Российской Федерации	131
SIOP Asia 2025	132
Отчет о поездке на SIOP Asia 2025	132
VI Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»	133
II Форум «Медицина на страже здоровья детей и подростков»	133
Форум «Ключ к тайнам нейробластомы»	133
VI Академия онкологов России	133

НЕКРОЛОГ

Памяти Олеси Владимировны Паиной	134
Памяти Елены Владимировны Самочатовой	135

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

FROM EDITION

June 15 – Medical Worker's Day

12

ORIGINAL STUDIES

The state of oncology care in Russia: adolescents' epidemiology and survival (15–17 years). Modern diagnostic and treatment options. Populated study at the federal district level

13

V.M. Merabishvili, S.A. Kylyova

Efficacy and tolerability of an induction chemotherapy regimen based on gemcitabine and cisplatin in children and adolescents with nasopharyngeal carcinoma. Preliminary results of the NPC-DGOI-2022 study

20

L.L. Rabaeva, N.V. Zhukov, A.R. Volkova, D.Zh. Nurgaliev, N.S. Grachev

Clinical significance of soluble forms of galectins in bone tumors in children

31

P.L. Prishchep, O.V. Kovaleva, A.N. Grachev, A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin, E.I. Karamysheva, D.V. Rogozhin, S.R. Varfolomeeva, N.E. Kushlinskii

Results of treatment of patients with high and very high risk hepatoblastoma

40

R.A. Moiseenko, D.G. Akhaladze, A.V. Filin, M.Ya. Yadgarov, E.F. Kim, G.S. Rabaev, E.V. Feoktistova, N.N. Merkulov, A.V. Metelin, G.V. Tereshchenko, V.V. Shchukin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva, D.Yu. Kachanov

Transfusions of pathogen-reduced components of donor blood to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

54

I.B. Kumukova, N.N. Starostin, E.A. Mamedov, P.E. Trakhtman

Tandem hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors in the Russian Federation: results of a retrospective multicenter study

63

D.S. Smirnova, K.I. Kirgizov, I.V. Kazantsev, S.A. Kulyova, P.S. Tolkunova, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, S.I. Lapaeva, T.Z. Aliev, G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, N.G. Stepanyan, G.O. Bronin, M.V. Natrusova, E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova, D.V. Shevtsov, P.A. Naymushuna, D.Yu. Kachanov, L.V. Vakhonina, L.G. Fechina, I.I. Spichak, N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva, L.S. Zubarovskaya

Quality of life in pediatric patients after completion of antitumor therapy for malignant neoplasms of the kidneys

73

E.V. Zhukovskaya, O.A. Nisichenko, I.R. Minulin, A.Yu. Krechetova, Yu.S. Miloserdova, S.I. Alekseeva, A.F. Karelin

LITERATURE REVIEWS

The features of the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia in children

82

P.V. Kralichkin, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov, G.A. Novichkova

Clinical view on pathomorphological risk factors after initial enucleation of the eye for retinoblastoma. Literature review

90

I.Yu. Trushkova, T.L. Ushakova, E.A. Moroz

CLINICAL CASES

Isolated leptomeningeal relapses in high-risk neuroblastoma <i>A.N. Turchina, D.Yu. Kachanov, N.A. Andreeva, D.T. Utalieva, R.A. Moiseenko, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov, M.E. Dubrovina, A.A. Gvozdev, T.V. Shamanskaya</i>	96
Personalized consolidation therapy with venetoclax for secondary acute myeloid leukemia in a patient after neuroblastoma: a successful clinical case <i>M.M. Antoshin, V.V. Kartashova, E.V. Skorobogatova</i>	107

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas <i>Yu.V. Dinikina</i>	113
Patient information sheet on using the port system <i>N.V. Matinyan, V.V. Shchukin</i>	121

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts “High-risk neuroblastoma. Navigating the labyrinth of experience”	124
Resolution of the Council of Experts “Use of the drug eflornithine (DFMO, IWILFIN) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma”	128

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPON

Eurasian School of pediatric oncologist and hematologist	131
Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	131
SIOP DiSPLen	131
Announcement on the appointment of SIOP members as country ambassadors to SIOP Asia from the Russian Federation	131
SIOP Asia 2025	132
Report on the trip to SIOP Asia 2025	132
VI scientific and practical conference with international participation “Innovative methods of treating oncological and hematological diseases in children”	133
II Forum “Medicine on guard of the health of children and adolescents”	133
Forum “The key to the secrets of neuroblastoma”	133
VI Academy of oncologists of Russia	133

OBITUARY

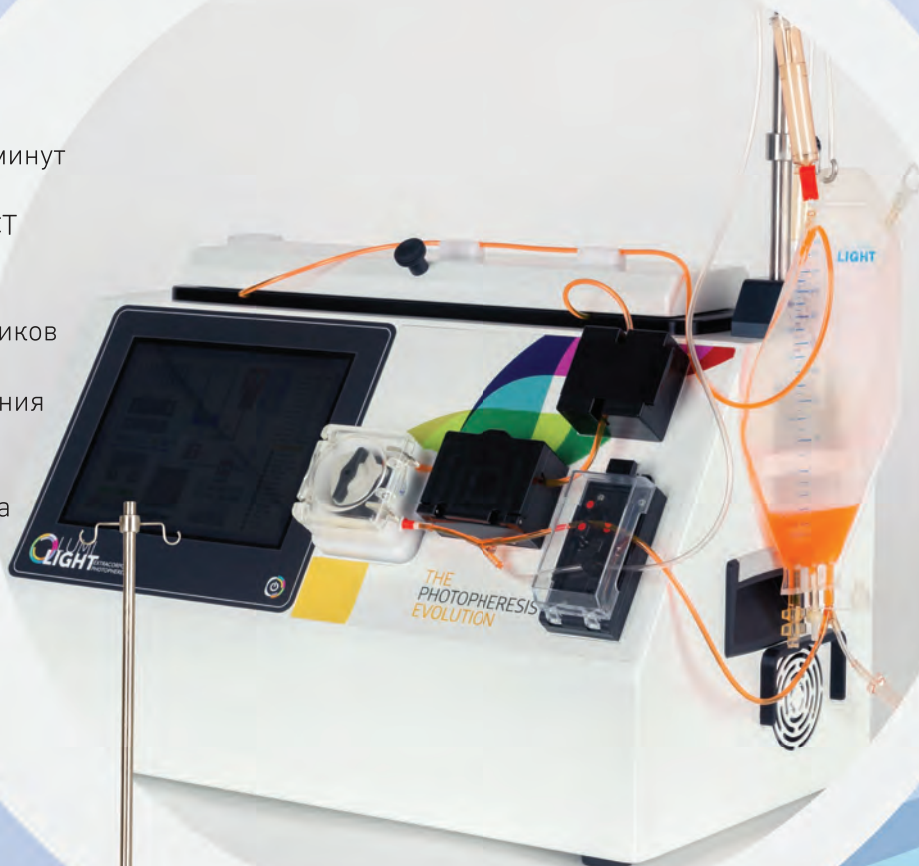
In memory of O.V. Paina	134
In memory of E.V. Samochatova	135

INFORMATION FOR AUTHORS

LUMILIGHT — НОВАЯ АВТОНОМНАЯ СИСТЕМА ФОТОФЕРЕЗА

МЕДИЦИНА
dentex

-  < 95% апоптоза через 72 часа
-  Среднее время обработки - 15 минут
-  Автоматическое считывание НСТ в режиме реального времени
-  Оснащен полным набором датчиков (НСТ, давления, температуры, утечки, излучения УФ-А, состояния светодиодов).
-  Переносная настольная система
-  Для пациентов с низким и нормальным весом
-  ДОСТУПЕН ДЛЯ ЗАКАЗА.



КЛИНИЧЕСКИ
ЭФФЕКТИВЕН

МЕДИЦИНА
dentex

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

МОСКВА

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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

КРАСНОДАР

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

САМАРА

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

КАЗАНЬ

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

ЕКАТЕРИНБУРГ

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

КРАСНОЯРСК

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



Преображая жизни

На каждом этапе – от диагностики до терапии – мы даём врачам точные инструменты, а пациентам – новые возможности. Мы превращаем лечение в путь: от сомнений – к уверенности, от болезни – к жизни.

inpharmus

Реклама ООО «Инфармус»



15 июня – День медицинского работника

Каждый год в третье воскресенье июня вся страна отмечает День медицинского работника.

Официальный профессиональный праздник у медицинских специалистов появился в Советском Союзе согласно указу Президиума Верховного Совета СССР «О праздничных и памятных днях» от 1 октября 1980 г.

В этот знаменательный день особое внимание уделяется чествованию детских онкологов и гематологов – специалистов, чья деятельность сопряжена с борьбой за жизнь юных пациентов, столкнувшихся с тяжелейшими заболеваниями кроветворной системы и злокачественными новообразованиями.

Детская онкология и гематология – это область медицины, требующая не только высочайшего профессионализма и глубоких знаний в области педиатрии, онкологии, гематологии, но и безграничного терпения, эмпатии и умения находить подход к каждому ребенку и его семье.

Вклад детских онкологов и гематологов в повышение выживаемости и улучшение качества жизни маленьких пациентов невозможно переоценить. Их самоотверженный труд, научные разработки и инновационные подходы к лечению позволяют добиваться впечатляющих результатов, даря надежду на выздоровление и полноценную жизнь тысячам детей и их семьям. В День медицинского работника выражаем искреннюю благодарность и признательность этим выдающимся специалистам за их неоценимый вклад в будущее нации!

*С уважением,
редакция РЖДГО*

Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость подростков (15–17 лет). Современные возможности диагностики и лечения. Популяционное исследование на уровне федерального округа

В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева

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@nioncologii.ru

Актуальность. Ежегодно в России регистрируется около 750 (749 – 2023 г.) новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) среди подростков (15–17 лет), в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) Российской Федерации (РФ) (75 – 2023 г.). Погибают в целом по России около 150 (151 – 2023 г.), в СЗФО – 10–15 (11 – 2023 г.).

ЗНО среди подростков встречаются крайне редко. Еще большей проблемой является формирование полной базы контингентов больных, так как проведение специального лечения возможно только в крупных федеральных центрах, а выписки из историй болезни в большинстве случаев не поступают в онкологические учреждения по месту жительства пациентов. Впервые в РФ представлены долгосрочные данные выживаемости подростков на уровне федерального округа с учетом основных локализаций ЗНО на популяционном уровне. В 2023 г. на отдельных территориях СЗФО регистрировались единичные случаи ЗНО.

Цель исследования – изучить распространенность и эффективность противораковых мероприятий с расчетами кумулятивных показателей 1,5- и 10-летней выживаемости больных ЗНО подростков на уровне СЗФО РФ с учетом пола.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили открытые источники и база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ, насчитывающая 1,6 млн наблюдений, в том числе 1435 подростков, использованы стандартные методы расчета показателей, рекомендованные Международной ассоциацией раковых регистров.

Уровень заболеваемости и смертности подростков от ЗНО практически не изменился, за исключением последнего 2023 г., что связано с эпидемией коронавируса, отмечено снижение показателей заболеваемости и смертности, особенно среди девушек.

Результаты. С 2000–2004 по 2020–2022 гг. выживаемость подростков на первом году наблюдения возросла с 77,5 до 92,4 %, или на 19,2 %; среди юношей этот показатель возрос с 74,9 до 89,9 %, или на 20 %; среди девушек – с 79,8 до 94,6 %, или на 18,5 %.

Пятилетняя кумулятивная выживаемость увеличилась на оба пола с 59,9 до 72,0 %, или на 20,2 %; у юношей – с 51,9 до 70,5 %, или на 35,8 %; у девушек уровень показателя возрос с 67,2 до 74 %, или на 10,1 %.

Выводы. Необходимо установить стандарты лечения подростковой группы детского населения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, эпидемиология, подростки, годовичная летальность, выживаемость, база данных популяционного ракового регистра, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, пол

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Кулева С.А. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость подростков (15–17 лет). Современные возможности диагностики и лечения. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):13–9.

Информация об авторах

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

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, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

С.А. Кулева: сбор клинических данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы

The state of oncology care in Russia: adolescents' epidemiology and survival (15–17 years). Modern diagnostic and treatment options. Populated study at the federal district level

V.M. Merabishvili, S.A. Kylyova

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

Relevance. In Russia about 750 (749 – 2023) new cases of malignant tumors are registered among adolescents (15–17 years old), in the Northwestern Federal District (75 – 2023). In Russia die about 150 (151 – 2023), in the Northwestern Federal District – 10–15 (11 – 2023).

Malignant tumors among adolescents are extremely rare. An even bigger problem is the formation of a complete database of patient contingents, since special treatment is possible only in large federal centers, and extracts from medical histories in most cases do not arrive at oncology institutions at the place of residence of patients. For the first time in Russia, long-term data on the survival rate of adolescents at the level of the federal district, taking into account the main localizations of malignant neoplasms at the population level, are presented. In 2023, isolated cases of malignant tumors were registered in certain territories of the Northwestern Federal District.

The purpose of the study – to study the prevalence and effectiveness of anti-cancer measures with calculations of cumulative indicators of 1.5- and 10-year survival of patients with malignant tumors of adolescents at the level of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, taking into account gender.

Materials and methods. The research material was open sources and a database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation numbering 1,6 million observations, including 1435 adolescents, standard methods for calculating indicators recommended by the International Association of Cancer Registries were used.

The level of morbidity and mortality of adolescents from malignant tumors has practically not changed, with the exception of the last 2023, which is associated with the coronavirus epidemic, there has been a decrease in morbidity and mortality, especially among girls.

Results. From 2000–2004 to 2020–2022 the survival rate of adolescents in the first year of follow-up has increased from 77.5 to 92.4 %, or by 19.2 %; among boys this rate has increased from 74.9 to 89.9 %, or by 20 %; among girls from 79.8 to 94.6 %, or by 18.5 %.

The five-year cumulative survival rate increased for both genders from 59.9 to 72.0 %, or by 20.2 %; for boys from 51.9 to 70.5 %, or by 35.8 %; for girls from 67.2 to 74 %, or by 10.1 %.

Conclusions. Standards of care for the adolescent population need to be established.

Key words: malignant tumors, epidemiology, adolescents, one-year mortality, survival, database of population cancer registry, Northwestern Federal District of the Russian Federation, gender

For citation: Merabishvili V.M., Kylyova S.A. The state of oncology care in Russia: adolescents' epidemiology and survival (15–17 years). Modern diagnostic and treatment options. Populated study at the federal district level. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):13–9.

Information about the authors

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, Chairman of the Scientific and Methodological Council for the Development of Information Systems of the Oncology Service of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, 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
S.A. Kylyova: 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, Chief Freelance Children's Specialist Oncologist of Saint-Petersburg Health Committee, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

Authors' contributions

V.M. Merabishvili: concept development and study design, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume
S.A. Kylyova: collection of clinical data, writing the text of the article, preparation of a list of references

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

В ежегодных статистических сборниках, публикуемых Московским научно-исследовательским онкологическим институтом имени П.А. Герцена – филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, злокачественные новообразования (ЗНО), выявляемые у подростков, не выделены отдельной группой [1], эти материалы мы формируем на основе специальных расчетов и базы данных (БД) нашего популяционного ракового регистра (ПРР) (табл. 1).

В табл. 1 представлены сравнительные данные заболеваемости и смертности детей и подростков в России и Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) Российской Федерации (РФ) в 2023 г.

Численность детского населения в возрастной группе 15–17 лет в СЗФО РФ составляет 378,6 тыс. человек, в том числе юноши – 193,8 тыс., девушки – 184,8 тыс. (данные на 2022 г.).

В СЗФО РФ ежегодно регистрируется около 50–60 новых случаев ЗНО среди подростков, на 100 000 регистрируется 14–18 случаев ЗНО (табл. 2).

Последние годы среди этой группы населения в СЗФО РФ регистрируется 11–15 случаев смерти (табл. 3).

Погодичная летальность

На рис. 1 и в табл. 4 показан характер гибели подростков на протяжении 10 лет. Для этого мы отобрали

Таблица 1. Сравнительные данные заболеваемости и смертности детей и подростков в РФ и СЗФО РФ в 2023 г. [1]

Table 1. Comparative data on morbidity and mortality of children and adolescents in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2023 [1]

Возраст, годы Age, years	Оба пола Both genders		Мальчики Boys		Девочки Girls	
	абс. число abs. number	%0000	абс. число abs. number	%0000	абс. число abs. number	%0000
Заболеваемость Morbidity						
РФ/Russia						
0–14	3057	12,1	1635	12,6	1422	11,6
15–17	749	15,8	370	15,2	379	16,5
СЗФО РФ/Northwestern Federal District of the Russian Federation						
0–14	328	15,5	182	16,7	146	14,2
15–17	75	18,9	38	18,8	37	19,1
Смертность Mortality						
РФ/Russia						
0–14	561	2,21	306	2,35	255	2,07
15–17	152	3,21	78	3,21	74	3,21
СЗФО РФ/Northwestern Federal District of the Russian Federation						
0–14	48	2,26	28	2,57	20	1,94
15–17	11	2,78	6	2,96	5	2,58

Таблица 2. Заболеваемость ЗНО подростков (15–17 лет) в СЗФО РФ [1–6]

Table 2. Adolescents' (15–17 years) incidence of malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation [1–6]

Абсолютные числа Abs. numbers			
годы years	оба пола both genders	юноши boys	девушки girls
2010	54	27	27
2015	56	34	22
2019	58	27	31
2020	53	23	30
2021	64	26	38
2022	81	39	42
2023	75	38	37
Показатели заболеваемости (на 100 000) – ASR (w) Morbidity rates (on 100000) – ASR (w)			
2010	13,69	12,35	13,5
2015	17,31	20,63	13,71
2019	15,32	13,93	16,78
2020	14,00	11,90	16,20
2021	16,49	13,10	20,04
2022	21,01	19,76	22,31
2023	18,94	18,77	19,12

из БД ПРР 1341 подростка, в том числе 665 юношей и 676 девушек, учтенных с диагнозом ЗНО за период с 2000 по 2009 г., проследили характер их гибели на протяжении последних 10 лет. На первом году наблюдения летальность больных составила 13,2 %, на 2-м из оставшихся в живых погибли 10,8 %, на 3-м – 4,4 %. К 5-му году из числа зарегистрированных подростков осталось 674 человека, или 50,3 %, к 10-му году – 28,7 %. Наблюдались 3 всплеска летальности, на 4-м, 7-м и 10-м годах наблюдения. Необходимо

Таблица 3. Смертность подростков (15–17 лет) от ЗНО в СЗФО РФ [1–6]

Table 3. Adolescents' (15–17 years) mortality from malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation [1–6]

Абсолютные числа Abs. numbers			
годы years	оба пола both genders	юноши boys	девушки girls
2010	10	4	6
2015	20	8	12
2019	15	7	8
2020	11	9	2
2021	14	9	5
2022	15	9	6
2023	11	6	5
Показатели заболеваемости (на 100 000) – ASR (w) Morbidity rates (on 100000) – ASR (w)			
2010	2,53	1,83	3,00
2015	6,18	4,86	7,48
2019	3,96	3,61	4,33
2020	2,90	4,64	1,10
2021	3,61	4,53	2,64
2022	3,89	4,56	3,19
2023	2,78	2,96	2,58

иметь ввиду, что это группа пациентов, взятая на учет более 10 лет назад, сейчас показатели иные, однодневная летальность в 2018 г. снизилась за 2 десятилетия с 13,2 до 5,1 %. Но чтобы определить порядок гибели больных, учтенных в 2020 г. за 10-летний период, потребуется не менее 12 лет. Методология расчета погодичной летальности изложена нами в ряде публикаций [7–12]. В основу положены расчеты, рекомендуемые Международной ассоциацией раковых регистров с помощью программы Eurocare [13–17].

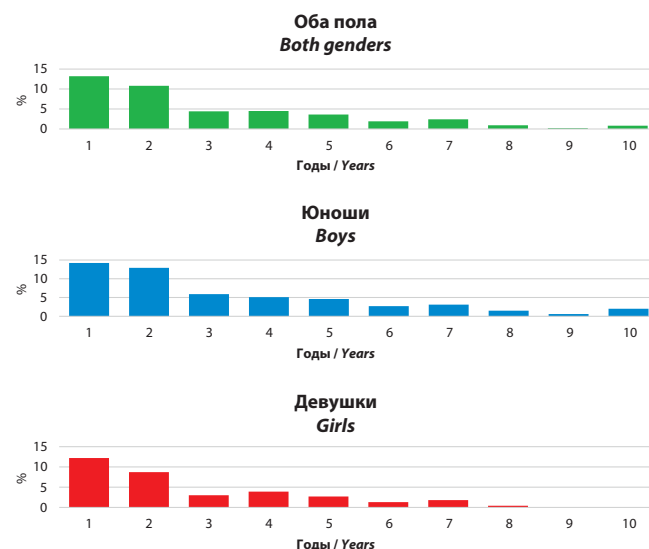


Рис. 1. Погодичная летальность подростков (15–17 лет), больных ЗНО, в СЗФО РФ, учтенных за период 2000–2009 г. в БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 1. Year-by-year lethality of adolescents' (15–17 years) with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, taken into account for the period 2000–2009 by the Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Таблица 4. Погодичная летальность подростков (15–17 лет), больных ЗНО, в СЗФО РФ, учтенных за период 2000–2009 г. в БД ПРР СЗФО РФ

Table 4. Year-by-year lethality of adolescents' (15–17 years) with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, taken into account for the period 2000–2009 by the Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Период наблюдения Observation period	Оба пола Both genders		Мальчики Boys		Девочки Girls	
	абс. число abs. number	летальность lethality	абс. число abs. number	летальность lethality	абс. число abs. number	летальность lethality
1	665	14,2	676	12,2	1341	13,2
2	515	12,9	522	8,7	1037	10,8
3	426	5,9	448	3,0	874	4,4
4	367	5,1	393	3,9	760	4,5
5	321	4,6	353	2,7	674	3,6
6	274	2,7	317	1,3	591	1,9
7	238	3,1	290	1,8	528	2,4
8	214	1,5	257	0,4	471	0,9
9	186	0,6	242	0,0	428	0,2
10	160	2,0	225	0,0	385	0,8

Выживаемость больных

Многие годы мы публиковали данные выживаемости детей и подростков на основе БД ПРР Санкт-Петербурга [7, 8, 11, 12, 18]. С созданием ПРР СЗФО РФ возможности изучения специфики распространенно-

сти и выживаемости детей и подростков существенно расширились и позволили включить редко регистрируемые ЗНО, такие как рак сердца, тимуса, глаза, тонкой кишки и др. [19–21].

Методология расчета наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО по международным стандартам была описана нами ранее [7, 8].

В табл. 5 представлена динамика наблюдаемой выживаемости подростков за период с 2000–2004 по 2020–2022 гг., это стандартная таблица для расчета кумулятивных показателей выживаемости больных ЗНО. Обычно их готовят в 2 вариантах: для расчета показателей наблюдаемой кумулятивной выживаемости и относительной выживаемости. Среди детского населения, включая подростковый период, обе эти таблицы практически идентичны. Для взрослого населения показатели однолетней выживаемости больше на 1–2 %, для 5-летней – на 5–7 %. С 2000–2004 по 2020–2022 гг. выживаемость подростков на первом году наблюдения возросла с 77,5 до 92,4 %, или на 19,2 %; среди юношей этот показатель возрос с 74,9 до 89,9 %, или на 20 %; среди девушек – с 79,8 до 94,6 %, или на 18,5 %.

Пятилетняя кумулятивная выживаемость увеличилась на оба пола с 59,9 до 72,0 %, или на 20,2 %; у юношей с 51,9 до 70,5 %, или на 35,8 %; у девушек уровень показателя возрос с 67,2 до 74 %, или на 10,1 %.

Таблица 5. Динамика выживаемости больных ЗНО подростков (15–17 лет) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 5. Dynamic of survival of adolescents' (15–17 years) with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Оба пола Both genders						
Годы постановки диагноза Years of diagnosis		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019	2020–2022
Абс. число заболевших Abs. number of cases		377	341	278	244	195
Период наблюдения Observation period	1	77,5	88,7	90,1	90,1	92,4
	2	66,5	79,4	81,4	81,1	—
	3	64,2	74,6	77,2	78,0	—
	4	61,7	70,4	74,1	—	—
	5	59,9	66,9	72,0	—	—
Юноши Boys						
Год постановки диагноза Year of diagnosis		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019	2020–2022
Абс. число заболевших Abs. number of cases		177	174	147	113	89
Период наблюдения Observation period	1	74,9	86,3	91,4	89,1	89,9
	2	62	76,3	80,0	79,0	—
	3	58,4	70,1	75,4	75,9	—
	4	55,5	67	70,5	—	—
	5	51,9	63,2	70,5	—	—
Девушки Girls						
Год постановки диагноза Year of diagnosis		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019	2020–2022
Абс. число заболевших Abs. number of cases		200	167	131	131	106
Период наблюдения Observation period	1	79,8	91,2	88,5	91,1	94,6
	2	70,4	82,6	83,1	82,9	—
	3	69,4	79,3	79,4	80,0	—
	4	67,2	74	78,4	—	—
	5	67,2	70,7	74,0	—	—

На рис. 2 и в табл. 6 представлена динамика показателей выживаемости 944 подростков, больных ЗНО, в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. Сгруппированы две 5-летние когорты стадируемых случаев новообразований. Пятилетняя выживаемость возросла с 67,6 до 76,1 %. Больные, учтенные с I стадией заболевания, достигли 96,2 % 5-летней выживаемости, со II стадией – 88,7 %. Значительно возрос этот показатель и для больных, учтенных с III и IV стадиями заболевания. Возможности БД ПРР для оценки состояния онкологической помощи при правильном ее использовании намного шире данных, включенных в государственную отчетность. Мы можем исчислить эффективность лечения больных для отдельных детальных групп общей структуры, в том числе гистологических форм новообразований.

Для расчета надежных показателей выживаемости подростков, больных ЗНО, по гистотипам мы отобрали из БД ПРР СЗФО РФ 1435 пациентов.

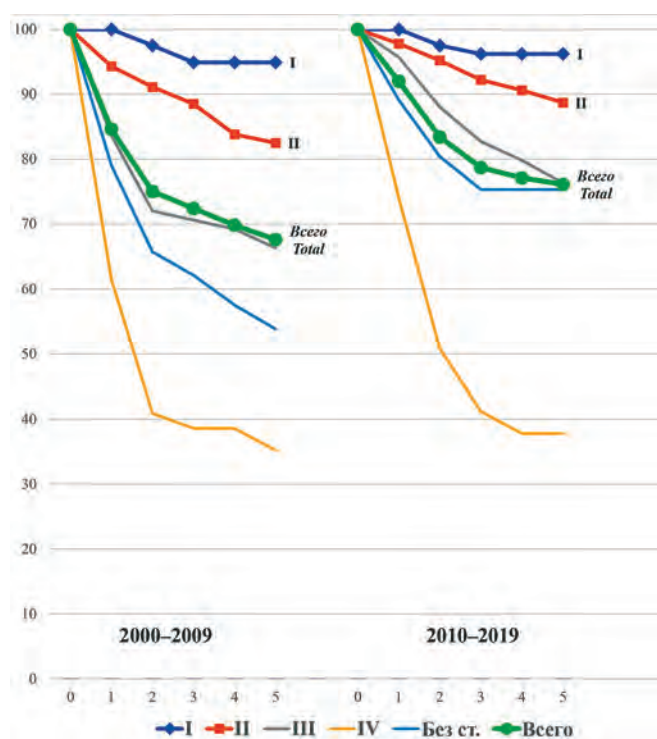


Рис. 2. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости подростков (15–17 лет), больных ЗНО (оба пола), в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. С00–96 (стадируемые больные)

Fig. 2. Dynamics of 5-year observed survival of adolescents' (15–17 years) with malignant tumors (both genders) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation taking into account the stages of diseases. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. C00–96 (stagable patients)

В табл. 7 представлена структура и впервые в России – динамика однолетней выживаемости подростков от ЗНО на популяционном уровне по основным локализациям опухолей по 3 когортам – двум 10-летним и последней – за 3 года. Основной удельный вес в структуре заболеваемости по последнему периоду

Таблица 6. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости подростков (15–17 лет), больных ЗНО (оба пола), в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. С00–96 (стадируемые больные)

Table 6. Dynamics of 5-year observed survival of adolescents' (15–17 years) with malignant tumors (both genders) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation taking into account the stages of diseases. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. C00–96 (stagable patients)

Период Period		Стадии Stages					Всего Total
		I	II	III	IV	без стадии without stage	
2000–2009	Число Number	82	162	76	88	132	540
	%	15,2	30,0	14,1	16,3	24,4	
	1	100	94,3	83,6	61,4	79,0	84,6
	2	97,5	91,1	72,0	40,9	65,7	75,0
	3	94,9	88,5	70,6	38,6	62,1	72,4
	4	94,9	83,8	69,2	38,6	57,5	69,8
	5	94,9	82,5	66,3	35,2	53,8	67,6
2010–2019	Число Number	117	98	52	75	62	404
	%	28,9	24,3	12,9	18,6	15,3	
	1	100	97,8	95,7	74,0	89,1	92,0
	2	97,5	95,2	88,0	50,8	80,4	83,4
	3	96,2	92,2	82,7	41,2	75,3	78,7
	4	96,2	90,6	79,8	37,8	75,3	77,1
	5	96,2	88,7	76,3	37,8	75,3	76,1

(2020–2022 г.) пришелся на злокачественные лимфомы – 24,1 %, 2-е место занял рак щитовидной железы – 23,0 % (здесь не исключена гипердиагностика, на что обращает внимание член-корреспондент РАН Д.Г. Заридзе [22]), 3-е место у лейкозов – 14,9 %, 4-е – у ЗНО костей и мягких тканей – 14,4 %. На ЗНО головного мозга (С71) пришлось 6,7 %. За 3 периода наблюдения однолетняя наблюдаемая выживаемость в 3 когортах возросла с 82,7 до 92,4 %, или на 11,7 %. Однолетняя выживаемость подростков, больных раком щитовидной железы, все 3 периода наблюдения составляла 100 %.

Возможности диагностики и лечения подростков

Стандарты лечения для подростков не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии [23]. Причинами неудач терапии у подростков, как правило, считаются отсутствие четкого понимания о выборе необходимой стратегии («детской» или «взрослой») при лечении различных неоплазий в данной возрастной группе; недостаток знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики противоопухолевых лекарственных средств; особенностях биологии опухолей у молодых пациентов; недостаток внимания к психологическим особенностям переходного возраста, зачастую приводящим к нарушению compliance.

Таблица 7. Структура заболеваемости ЗНО и однолетняя наблюдаемая выживаемость подростков (15–17 лет) в СЗФО РФ (оба пола) за 3 периода наблюдения. БД ПРР СЗФО РФ

Table 7. The structure of malignant tumors incidence and one-year observed survival rate of adolescents' (15–17 years) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (both genders) for three observation periods. Database of the Population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Код по МКБ-10 ICD-10 code	2000–2009			2010–2019			2020–2022		
	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>	121	16,9	71,3	65	12,5	80,2	29	14,9	—
C71. ЗНО головного мозга <i>Malignant tumors of the brain</i>	74	10,3	77,8	54	10,3	88,1	13	6,7	—
C81–85. Лимфомы, в том числе: <i>Lymphomas, including:</i>	222	30,9	90,8	139	26,6	95,3	47	24,1	94,1
C81. Болезнь Ходжкина <i>Hodgkin's disease</i>	172	23,9	96,4	110	21,0	96,1	36	18,5	100
C82–85. Неходжинские лимфомы <i>Non-Hodgkin's lymphomas</i>	50	7,0	71,7	29	5,6	—	11	5,6	—
C40, 41, 45–49. ЗНО костей и мягких тканей <i>Malignant tumors of the bones and soft tissues</i>	113	15,7	74,8	81	15,5	84,0	28	14,4	91,5
C40, 41. Костей <i>Bones</i>	71	9,9	73,0	52	10,0	85,3	12	6,2	100
C45–49. Мягких тканей <i>Soft tissues</i>	42	5,8	77,8	29	5,6	81,8	16	8,2	85,2
C73. ЗНО щитовидной железы <i>Malignant tumors of the thyroid gland</i>	33	4,6	100	81	15,5	100	45	23,0	100
Всего Total	718	—	82,7	522	—	90,1	195	—	92,4

Выводы

Таким образом, с 2000–2004 по 2020–2022 гг. выживаемость подростков на первом году наблюдения возросла с 77,5 до 92,4 %, или на 19,2 %; среди юношей этот показатель возрос с 74,9 до 89,9 %, или на 20 %; среди девушек — с 79,8 до 94,6 %, или на 18,5 %.

Пятилетняя кумулятивная выживаемость у обоих полов увеличилась с 59,9 до 72,0 %, или на 20,2 %; у юношей — с 51,9 до 70,5 %, или на 35,8 %; у девушек уровень показателя возрос с 67,2 до 74 %, или на 10,1 %.

Проведенное исследование подтвердило необходимость создания отдельных детских ПРР на уровне федерального округа со всеми правами территориальных раковых регистров, в первую очередь на право использования персонифицированных данных для более тщательного контроля контингентов больных и анализа эффективности деятельности системы детской онкологической помощи, прослеживания риска возникновения ЗНО у выздоровевших детей и подростков во 2-м и 3-м поколениях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 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, 2024. 276 с. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shahzadova. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MSIOI, 2012. 260 p. (In Russ.).]
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2017. 250 p. (In Russ.).]
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2018. 250 p. (In Russ.).]
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2019. 250 p. (In Russ.).]

- of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2019. 250 p. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020. 214 p. (In Russ.).]
 7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 330 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Part I. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 330 p. (In Russ.).]
 8. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011. 330 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Part II. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 330 p. (In Russ.).]
 9. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth issue. Ed. prof. A.M. Belyaev, prof. A.M. Shcherbakov. St. Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. 236 p. (In Russ.).]
 10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fourth issue. Manual for doctors. Ed. prof. A.M. Belyaev, prof. A.M. Shcherbakov. St. Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. 236 p. (In Russ.).]
 11. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 248 с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: KOSTA, 2011. 248 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 EUROCARE-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., EUROCARE Working Group. EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. 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 EUROCARE 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. (eds.) Survival of cancer patients on Europe, 1995–2002. The EUROCARE-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., Minicozzi P., Sánchez-Pérez M.-J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C., Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R.; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EUROCARE-5 a population based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
 18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России и Санкт-Петербурге. СПб., 2007. 423 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the world, Russia and St. Petersburg. St. Petersburg, 2007. 423 p. (In Russ.).]
 19. 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.).]
 20. 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.).]
 21. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Возрастные особенности заболеваемости и выживаемости больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (C69) с учетом локализационной и гистологической структуры: популяционное исследование. Успехи геронтологии. 2020;33(3):561–8. doi: 10.34922/AE.2020.33.3.019. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Age-related features of morbidity and survival of patients with malignant tumors of the eye and its accessory apparatus (C69), taking into account the localization and histological structure: a population study. Uspekhi gerontologii = Advances of Gerontology. 2020;33(3):561–8. (In Russ.).]
 22. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда. Вопросы онкологии. 2020;66(6):589–602. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. A new paradigm of screening and early diagnosis: assessment of benefits and harms. Voprosy onkologii = Problems in Oncology. 2020;66(6):589–602. (In Russ.).]
 23. Кулева С.А. Использование риск-адаптированных программ при лимфоме Ходжкина у детей и подростков. Вопросы онкологии. 2008;6:768–70. [Kulyova SA Use of Risk-Adapted Programs for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. Voprosy onkologii = Problems in Oncology. 2008;6:768–70. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 18.03.2025. Принята в печать: 20.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 18.03.2025. Accepted for publication: 20.06.2025.

Эффективность и переносимость индукционного режима химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина у детей и подростков с назофарингеальной карциномой. Предварительные результаты исследования НФК-ДГОИ-2022

Л.Л. Рабаева¹, Н.В. Жуков¹, А.Р. Волкова², Д.Ж. Нургалиев³, Н.С. Грачев¹

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

²ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

³НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

Контактные данные: Лилия Леонидовна Рабаева lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Актуальность. Несмотря на высокую эффективность современных протоколов лечения локализованной (стадии I–IVa) назофарингеальной карциномы (НФК) у детей, у части пациентов (15–20 %) не удается добиться излечения, что влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, обусловленный малой эффективностью последующей терапии. Неблагоприятным остается и прогноз больных первично-метастатической НФК (стадия IVb), 5-летняя общая выживаемость которых не превышает 60 %. Представляет проблему и токсичность лечения (прежде всего тяжелые мукозиты), обусловленная используемыми у детей с НФК режимами индукции, содержащими 5-фторурацил (5-ФУ). В то же время показано, что использование альтернативных режимов индукционной терапии на основе гемцитабина и введение в программу терапии новых препаратов (ингибиторы контрольных точек иммунитета, капецитабин) приводят к повышению эффективности и безопасности лечения НФК у взрослых. В целях улучшения результатов лечения НФК у детей нами был разработан оригинальный протокол НФК-ДГОИ-2022, основным отличием которого от существующих режимов лечения НФК в педиатрической практике является использование гемцитабин-содержащего режима индукции с или без добавления пембролизумаба в зависимости от группы риска.

Цель исследования — оценить непосредственную эффективность и переносимость индукционного этапа лечения протокола НФК-ДГОИ-2022 (режим гемцитабин + цисплатин +/- пембролизумаб).

Материалы и методы. В пилотный анализ включены 14 ранее не леченных пациентов с морфологически подтвержденной НФК, получавших лечение по протоколу НФК-ДГОИ-2022 в детских лечебных учреждениях онкологического профиля России и Республики Казахстан в период с ноября 2022 г. по август 2024 г. (21 месяц). Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 14,4 года (разброс — 12–17 лет), соотношение мальчиков и девочек — 10:4. Среди 14 больных у 3 была II стадия заболевания, у 6 — III, у 3 — IVa, у 2 — IVb. В соответствии с протоколом пациенты группы стандартного и высокого риска (стадии II–IVa, n = 12) получали индукционную терапию гемцитабином и цисплатином, пациенты из группы очень высокого риска (IVb с метастатическими очагами, которые не могут быть полностью облучены, n = 2) дополнительно к ней получали пембролизумаб. Объективный ответ после завершения индукционного этапа лечения оценивался по RECIST 1.1, оценка токсичности проводилась по CTCAE 5.0.

Результаты. Все пациенты завершили этап индукционной терапии в запланированные сроки и без редукции дозы препаратов. После окончания индукционного этапа лечения полный ответ констатирован у 3/14 (21 %) пациентов, частичный — у 11/14 (79 %). Единственными нежелательными явлениями $\geq$ III степени выраженности, наблюдавшимися на фоне индукционной терапии, были лейкопения и нейтропения.

Выводы. Режим индукционной химиотерапии, включающий гемцитабин и цисплатин с или без добавления пембролизумаба, предварительно продемонстрировал хорошую переносимость и высокую непосредственную эффективность, как минимум сопоставимую с 5-ФУ-содержащими режимами индукционной терапии, у детей с НФК. Однако необходимо продолжение многоцентрового исследования до достижения планового числа включенных пациентов для получения окончательного анализа.

Ключевые слова: назофарингеальная карцинома, индукционная терапия, дети и подростки

Для цитирования: Рабаева Л.Л., Жуков Н.В., Волкова А.Р., Нургалиев Д.Ж., Грачев Н.С. Эффективность и переносимость индукционного режима химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина у детей и подростков с назофарингеальной карциномой. Предварительные результаты исследования НФК-ДГОИ-2022. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):20–30.

Информация об авторах

Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Н.В. Жуков: д.м.н., заведующий отделом междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

А.Р. Волкова: заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ДРКБ МЗ РТ, e-mail: alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>

Д.Ж. Нургалиев: д.м.н., профессор кафедры Медицинского университета Астана, e-mail: dairchik@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4118-1333>

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

Л.Л. Рабаева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи
Н.В. Жуков: руководитель проекта, разработка концепции исследования, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
А.Р. Волкова, Д.Ж. Нурғалиев, Н.С. Грачев: научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи

Efficacy and tolerability of an induction chemotherapy regimen based on gemcitabine and cisplatin in children and adolescents with nasopharyngeal carcinoma. Preliminary results of the NPC-DGOI-2022 study

L.L. Rabaeva¹, N.V. Zhukov¹, A.R. Volkova², D.Zh. Nurgaliev³, N.S. Grachev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgsky tract St., Kazan, 420138, Republic of Tatarstan, Russia; ³Astana Medical University; 49a Beibitshilik St., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Background. Despite the high effectiveness of modern treatment protocols for localized (stage I–IVa) nasopharyngeal carcinoma (NPC) in children, some patients (15–20 %) fail to achieve a cure, which leads to an extremely unfavorable prognosis due to the low effectiveness of subsequent therapy. The prognosis of patients with primary metastatic NPC (stage IVb), whose 5-year overall survival does not exceed 60 %, remains unfavorable. The toxicity of treatment (primarily severe mucositis) is also a problem due to the 5-fluorouracil (5-FU)-containing induction regimens used in children with NPC. At the same time, it has been shown that the use of alternative gemcitabine-based induction therapy regimens and the introduction of new drugs (immune checkpoint inhibitors, capecitabine) into the therapy program leads to an increase in the effectiveness and safety of NPC treatment in adults. In order to improve the results of treatment of NPC in children, we have developed the original study NPC-DGOI-2022, the main difference between which and existing NPC treatment regimens in pediatric practice is the use of gemcitabine-containing induction regimen with or without the addition of pembrolizumab, depending on the risk group.

The aim of the study – to evaluate the efficacy and tolerability of induction therapy according to the NPC-DGOI-2022 protocol (gemcitabine + cisplatin +/- pembrolizumab regimen).

Materials and methods. The pilot analysis included 14 previously untreated patients with morphologically confirmed NPC who were treated according to the NPC-DGOI-2022 protocol in pediatric oncological institutions in Russia and the Republic of Kazakhstan from November 2022 to August 2024 (21 months). The average age of patients at the time of diagnosis was 14.4 years (range – 12–17 years); the ratio of boys and girls was 10:4. Among the 14 patients, 3 had stage II of the disease, 6 had stage III, 3 had IVa, and 2 had IVb. According to the protocol, patients in the standard and high-risk groups (stage II–IVa, n = 12) received induction therapy with gemcitabine and cisplatin, patients from the very high-risk group (IVb with metastatic foci that cannot be fully irradiated, n = 2) additionally received pembrolizumab. The objective response after completion of the induction stage of treatment was assessed according to RECIST 1.1, and the toxicity assessment was carried out according to CTCAE 5.0.

Results. All patients completed the induction therapy stage on schedule and without dose reduction. After completion of the induction stage of treatment, a complete response was found in 3/14 (21 %) patients, a partial response in 11/14 (79 %). The only adverse events of ≥ III degrees of severity observed during induction therapy were leukopenia and neutropenia.

Conclusion. The induction chemotherapy regimen containing gemcitabine and cisplatin with or without the addition of pembrolizumab has been shown to be well tolerated and to have high immediate efficacy, at least comparable to 5-FU-containing induction regimens, in children with NPC. However, a multicenter study is needed to reach the planned number of patients included for the final analysis.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, induction therapy, children and adolescents

For citation: Rabaeva L.L., Zhukov N.V., Volkova A.R., Nurgaliev D.Zh., Grachev N.S. Efficacy and tolerability of an induction chemotherapy regimen based on gemcitabine and cisplatin in children and adolescents with nasopharyngeal carcinoma. Preliminary results of the NPC-DGOI-2022 study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):20–30.

Information about the authors

L.L. Rabaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology of the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

A.R. Volkova: Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>

D.Zh. Nurgaliev: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department at Astana Medical University, e-mail: dairchik@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4118-1333>

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' contributions

L.L. Rabaeva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

N.V. Zhukov: project manager, development of the research concept, article design development, scientific editing of the article

A.R. Volkova, D.Zh. Nurgaliev, N.S. Grachev: scientific editing of the article, approval of the final version of the manuscript

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 7э/1-22 от 24.10.2022. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the biomedical ethics committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol № 7e-1-22 dated 24.10.2022.

Введение

Несмотря на редкость в общей популяции (0,7 % всех злокачественных новообразований во всех возрастных категориях) [1], назофарингеальная карцинома (НФК) является одной из немногих эпителиальных злокачественных опухолей, регулярно встречающихся в детском и подростковом возрасте.

В настоящее время все зарубежные исследовательские группы для лечения НФК у детей применяют индукционную химиотерапию (ХТ) в комбинации цисплатина и продленных инфузий 5-фторурацила (5-ФУ) с последующей химиолучевой терапией на фоне цисплатина. Несмотря на некоторые различия в протоколах лечения в отношении доз препаратов и лучевой терапии (ЛТ), а также контингента включаемых больных, использование подобного подхода позволяет добиться 5-летней общей выживаемости (ОВ), составляющей 80 % и более [2–4]. Результаты и основные особенности наиболее крупных исследований, применявших вышеописанный подход к лечению НФК у детей, представлены в табл. 1. В силу редкости НФК в детской популяции рандомизированные исследования в данной области трудновыполнимы и возможно лишь не прямое сравнение результатов, полученных разными исследовательскими группами, однако, как видно из табл. 1, наилучшие непосредственные и отдаленные результаты получены при использовании протокола NPC-2003-GPON немецкой группы GPON (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Общество детской онкологии и гематологии). Согласно опубликованным данным, при медиане наблюдения 30 мес бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ больных, получавших лечение по протоколу NPC-2003-GPON, составили 92,4 % и 97,1 % соответственно [3]. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные анализу эффективности и безопасности лечения НФК у детей российской популяции. Нам удалось найти лишь 2 статьи, посвященные опыту лечения детской НФК в Российской Федерации [5, 6]. Наиболее показательной из них является работа Т.В. Горбуновой и соавт. [6], в которой приведены результаты лечения пациентов с НФК детского возраста (5-летняя ОВ составила 86,2 %). Однако в современных источниках нам не удалось найти дополнительных публикаций, подтверждающих эффективность предлагаемого альтернативного режима лечения НФК у детей.

В связи с вышеприведенными данными протокол NPC-2003-GPON был взят за основу для лечения НФК в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. К сожалению, нам не удалось достичь заявленных немецкими коллегами результатов: 5-летние ОВ и БСВ наших пациентов, получавших лечение в полном соответствии с протоколом немецкой группы, составили лишь 84 % и 83 % соответственно [7]. Даже после исключения из анализа пациентов с метастатической НФК, имеющих наи-

более неблагоприятный прогноз и не включавшихся в оригинальное исследование NPC-2003-GPON, отдаленные результаты не достигли заявленных, но были сопоставимы с результатами американских [4] и итальянских [2] исследователей.

Таким образом, как видно из представленных данных, несмотря на высокую эффективность современной терапии НФК у детей, у части пациентов (15–20 %) не удается добиться излечения, что влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, поскольку доступная системная терапия второй линии при НФК в большинстве случаев оказывается малоэффективной [8–13].

Согласно имеющимся данным, полученным в ходе исследований у взрослых [14–16], результаты лечения детей с НФК потенциально могут быть улучшены без увеличения токсичности за счет замены в индукционном режиме 5-ФУ на гемцитабин.

До недавнего времени и у взрослых пациентов с НФК в качестве индукционной терапии наиболее часто использовали различные варианты комбинации продленных инфузий 5-ФУ (800–1000 мг/м²/сут в течение 4–5 дней, каждый 21-й день) и цисплатина (80–100 мг/м²/цикл). Однако в дальнейшем было показано однозначное преимущество режима гемцитабин + цисплатин по сравнению с режимом 5-ФУ + цисплатин при лечении больных с метастатической и рецидивной НФК. Режим с гемцитабином статистически и клинически значимо увеличивал как ВБП, так и ОВ этих пациентов [15]. Также, хоть и при не прямом сравнении, режим гемцитабин + цисплатин обеспечивал лучшие результаты при использовании в качестве индукционной терапии локализованных стадий заболевания. Следует отметить, что гемцитабин-содержащие режимы обладали как минимум сравнимой переносимостью с 5-ФУ-содержащими режимами [15, 16]. В связи с этим в настоящее время режим с гемцитабином (гемцитабин 1000 мг/м² в дни 1 и 8, цисплатин 80 мг/м² в день 1, каждый 21-й день) является предпочтительным вариантом индукционной терапии у взрослых пациентов с НФК [16]. Помимо вышеописанного нельзя не отметить и токсичность лечения, в первую очередь ассоциированную с 5-ФУ (прежде всего это тяжелые мукозиты и острая кардиотоксичность) [17–19], и отсроченную токсичность, обусловленную проведением ЛТ [20, 21].

Как у взрослых, так и у детей наибольшую проблему на сегодняшний день представляет лечение больных с первично-метастатической НФК. При этом в рамках текущих педиатрических протоколов больные с метастатическим процессом либо вообще не включаются в исследования, либо получают терапию, аналогичную пациентам с локализованным заболеванием. Однако в случае наличия отдаленных метастазов в дебюте заболевания результаты применения вышеописанных стандартных протоколов лечения значительно хуже — 5-летняя ОВ составляет 25–57 % [17, 19, 22, 23] против 80–95 % при локализованных и местно-распространенных стадиях [2–4].

Таблица 1. Результаты лечения НФК по основным детским протоколам (начало)

Table 1. Results of NPC treatment in children (beginning)

Параметр Parameter	TREP (итальянская группа) TREP (Italian group) [2]	NPC-2003-GPOH (немецкая группа) NPC-2003-GPOH (German group) [3]	ARAR0331 (американская группа) ARAR0331 (American group) [4]	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, лечение по протоколам NPC-GPOH Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, treatment according to NPC-GPOH protocols [5]
Число пациентов, n Number of patients, n	46	66 Основная фаза — 45 Дополнительная фаза — 21 The main phase — 45 Additional phase — 21	111	26
Время набора Dial time	2000—2010 гг.	Основная фаза — 2003—2011 гг. Дополнительная фаза — 2011—2017 гг. The main phase — 2003—2011 Additional phase — 2011—2017	2006—2012 гг.	2012—2022 гг.
Число пациентов с метастазами Number of patients with metastases	5 (11%), все метастазы костные (у 4 — солитарные, у 1 — множественные) 5 (11%), all bone metastases (solitary in 4 patients, multiple in 1 patient)	Не включали Did not include	7 (6 %): у 4 — костные метастазы, у 3 — метастазы в легкие 7 (6 %): 4 patients have bone metastases; 3 patients have lung metastases	3
Стадия < III Stage < III	IIb стадия — 6 (13 %) пациентов Patients with stage IIb — 6 (13 %)	I—IIa стадии — 2 (3 %) пациента Patients with stages I—IIa — 2 (3 %)	IIb стадия — 11 (10 %) пациентов Patients with stage IIb — 11 (10 %)	—
Исключение пациентов из анализа Exclusion of patients from the analysis	Нет No	Основная фаза (n = 8): 4 пациента — отклонение от протокола; 3 — отдаленные метастазы; 1 — НФК — вторая опухоль Дополнительная фаза (n = 9): 4 пациента — отклонение от протокола; 5 — отдаленные метастазы Main phase (n = 8): 4 patients — deviation from the protocol; 3 patients with distant metastases; 1 patient — NPC — the second tumor Additional phase (n = 9): 4 patients — deviation from the protocol; 5 patients have distant metastases	Нет No	Нет No
Методы обследования для определения стадии Examination methods for determining the stage	MPT, КТ, + с 2006 г. ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, + since 2006 PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring	MPT, КТ, ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring	Нет данных No data available	MPT, КТ, ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring
Длительность наблюдения (медиана) Duration of observation (median)	62 мес 62 months	Основная фаза — 85 мес Дополнительная фаза — 40 мес The main phase is 85 months Additional phase is 40 months	63 мес 63 months	80 мес 80 months
Индукционная ХТ Induction chemotherapy	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 4000 мг/м ² , цисплатин 80 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 4000 mg/m ² , cisplatin 80 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)
Эффект индукционной терапии The effect of induction therapy	ПО — 0 % ЧО — 87 % СБ — 8,7 % Ранняя смерть — 2 пациента CR — 0 % PR — 87 % SD — 8,7 % Early death — 2 patients	ПО — 20 % ЧО — 78,3 % СБ — 1,7 % CR — 20 % PR — 78,3 % SD — 1,7 %	Не указан, у 3 пациентов ПБ на индукционной ХТ, 8 больным она не проводилась по решению врача/родственников Not specified, 3 patients had PD on induction chemotherapy, 8 patients did not receive induction chemotherapy by decision of the doctor/relatives	ПО — 14 (54 %) ЧО — 10 (38 %) СБ — 1 (4 %) ПБ — 1 (4 %) CR — 14 (54 %) PR — 10 (38 %) SD — 1 (4 %) PD — 1 (4 %)

Таблица 1. Результаты лечения НФК по основным детским протоколам (окончание)

Table 1. Results of NPC treatment in children (end)

Параметр Parameter	TREP (итальянская группа) TREP (Italian group) [2]	NPC-2003-GPOH (немецкая группа) NPC-2003-GPOH (German group) [3]	ARAR0331 (американская группа) ARAR0331 (American group) [4]	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, лечение по протоколам NPC-GPOH Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, treatment according to NPC-GPOH protocols [5]
ЛТ Radiation therapy	65 Гр на первичную опухоль и вовлеченные ЛУ, 45 Гр на регионарные невовлеченные ЛУ 65 Gy for primary tumor and involved LN, 45 Gy for regional non-involved LN	ПО – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 9 Гр ЧО или СБ – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 14,4 Гр CR – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor of 9 Gy PR or SD – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor 14.4 Gy	ПО/ЧО – 61,2 Гр на носоглотку, остаточные очаги и ЛУ, ЛУ 1-го порядка, 45 Гр на непораженные регионарные узлы СБ – 70,2 Гр CR/PR – 61.2 Gy per nasopharynx, residual foci and LN, LN of the first order, 45 Gy per unaffected regional nodes SD – 70.2 Gy	ПО – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 9 Гр ЧО или СБ – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 14,4 Гр CR – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor of 9 Gy PR or SD – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor 14.4 Gy
Цисплатин в процессе химиолучевого лечения Cisplatin in the process of chemo-radiotherapy	30 мг/м ² еженедельно × 7 введений (суммарная доза – 210 мг/м ²) 30 mg/m ² weekly × 7 injections (total dose – 210 mg/m ²)	20 мг/м ² × 3 введения в начале и в конце ЛТ (суммарная доза – 120 мг/м ²) 20 mg/m ² × 3 injections at the beginning and end of radiation therapy (total dose – 120 mg/m ²)	100 мг/м ² каждые 3 нед × 3 введения (суммарная доза – 300 мг/м ²) – 44 пациента, 100 мг/м ² × 2 введения (суммарная доза – 200 мг/м ²) – 61 больной 100 mg/m ² every 3 weeks × 3 injections (total dose – 300 mg/m ²) – 44 patients, 100 mg/m ² × 2 injections (total dose – 200 mg/m ²) – 61 patients	20 мг/м ² × 3 введения в начале и в конце ЛТ (суммарная доза – 120 мг/м ²) 20 mg/m ² × 3 injections at the beginning and end of radiation therapy (total dose – 120 mg/m ²)
Эффективность химиолучевого этапа The effectiveness of the chemo-radiotherapy stage	ПО – 89 % ПБ – 6,5 % (3 пациента с метастатической болезнью исходно) Ранняя смерть – 2 пациента CR – 89 % PD – 6.5 % (3 patients with metastatic disease initially) Early death – 2 patients	ПО – 51 % ЧО – 49 % CR – 51 % PR – 49 %	Не указан, 3 пациента – ПБ на фоне лечения, 11 больным отменена терапия по решению врача/родственников Not specified, 3 patients with PD on the background of treatment, 11 patients had therapy cancelled by decision of the doctor/relatives	ПО – 20 (80 %) ЧО – 4 (16 %) СБ – нет ПБ – 1 (4 %) CR – 20 (80 %) PR – 4 (16 %) SD – no PD – 1 (4 %)
Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Нет No	Интерферон-β Interferon-β	Нет No	Интерферон-β Interferon-β
События после окончания химиолучевой терапии Events after the end of chemo-radiotherapy	6 (13 %) пациентов – рецидив 6 (13 %) patients relapsed	4 (6,1 %) пациента – рецидив 4 (6.1 %) patients relapsed	16 (14%) пациентов – рецидив, 1 больной – вторая опухоль, 1 пациент умер от других причин 16 (14 %) patients relapsed, 1 patient had a second tumor, and 1 patient died of other causes	2 (8 %) – рецидив 1 (4 %) – смерть от осложнений химиолучевой терапии 2 (8 %) – relapse 1 (4 %) – death from complications of chemoradiotherapy
Суммарное число неудач лечения Total number of treatment failures	19,5 %	6,1 %	21,6 %	11,5 %
Пятилетняя БСВ 5-year event-free survival	79,3 % (ВБП) 79.3 % (progression-free survival)	92,4 %	84,3 %	76 % (ВБП) 76 % (progression-free survival)
Пятилетняя ОВ 5-year overall survival	80,9 %	97,1 % (живы 2 пациента с метастатическим рецидивом) 97.1 % (2 patients with metastatic recurrence are alive)	89,2 %	84 %
Факторы прогноза Forecast factors	Отдаленные метастазы Distant metastases	—	Отдаленные метастазы Distant metastases	Отдаленные метастазы Distant metastases
БСВ/ВБП пациентов с IV стадией Event-free/progression-free survival in patients with stage IV	57 %	—	1 (20 %) из 5	2 (67 %) из 3
БСВ пациентов с < IV стадией Event-free survival of patients with < IV stage	86,3 %	93,2 %	87 %	83 %

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с фтордезоксиглюкозой; ЭБВ – Эпштейна–Барр вирус; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация болезни; ПБ – прогрессия болезни; ЛУ – лимфатические узлы; ВБП – выживаемость без прогрессии.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; PET-CT with ¹⁸F-FDG – positron emission tomography with fluorodeoxyglucose; EBV – Epstein–Barr virus; CR – complete response; PR – partial response; SD – disease stabilization; PD – disease progression; LN – lymphatic nodes.

Учитывая, что больные НФК с инициальными отдаленными метастазами составляют небольшую группу (менее 10 % всех пациентов с НФК), их лечение не стандартизовано и варьирует от проведения паллиативной системной терапии до использования протоколов, предусмотренных для лечения больных с локализованной стадией заболевания (индукционная терапия, ЛТ на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования $\pm$ локальное воздействие на метастатические очаги в сочетании с ХТ). При непрямом сравнении исследования свидетельствуют о том, что добавление локального воздействия на первичную опухоль к системной ХТ позволяет добиться лучших результатов, чем проведение только системного лечения [20, 21]. Однако при любом варианте терапии прогноз пациентов с метастатической формой НФК остается крайне неблагоприятным. В большинстве исследований (часть из которых объединяет пациентов с первично-метастатическим заболеванием и больных с рецидивами после ранее проведенного лечения) сообщается о 5-летней ОВ менее 25 % [17, 19, 22, 23]. Хотя в исследовании ARAR0331 Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), применявшей для лечения больных с наличием отдаленных метастазов тот же подход, что и для пациентов с локализованным заболеванием (с локальным воздействием на первичную опухоль), 5-летняя БСВ составила 57 % [4]. Этот показатель все равно значительно ниже

результатов, получаемых при лечении больных без отдаленных метастазов. Таким образом, в настоящее время существует острая необходимость в улучшении результатов лечения пациентов с отдаленными метастазами. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, потенциально улучшение результатов может быть достигнуто за счет использования поддерживающей метронуемой ХТ и препаратов с альтернативным механизмом действия — ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Применение различных ИКТИ с или без дополнительной ХТ позволяет добиться непосредственного эффекта у 20–40 % пациентов с метастатической формой болезни, при этом у значительной части из них ремиссии являются стойкими (сохраняются на протяжении 1 года и более) [24, 25]. Так, результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы показали преимущество добавления PD1-ингибитора камрелизумаба к первой линии терапии взрослых пациентов с рецидивирующей/метастатической НФК. В рамках исследования пациенты согласно рандомизации получали ХТ по схеме гемцитабин + цисплатин в комбинации либо с камрелизумабом ($n = 134$), либо с плацебо ($n = 129$). При средней продолжительности наблюдения 10,2 мес медиана ВБП составила 9,7 мес у пациентов, получавших комбинацию камрелизумаб и гемцитабин + цисплатин, по сравнению с 6,9 мес у больных, получавших плацебо ($p = 0,0002$) [26].

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2. Characteristics of patients included in the study

Параметры оценки Evaluation parameters		Пациенты Patients ($n = 14$)
Пол Gender	Мальчики Male	10
	Девочки Female	4
Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Медиана (разброс), годы Median (spread), years	14,4 (14–17)
Гистологический тип Histological type	Недифференцированная карцинома Undifferentiated carcinoma	14
Стадия по TNM TNM stage	T1N1M0	2
	T2N1M0	2
	T2N2M0	3
	T3N2M0	1
	T3N3M0	2
	T4N2M0	2
	T2N1M1	1
	T4N1M1	1
Стадия по AGCC 8 th AGCC 8 th stage	I	0
	II	3
	III	6
	IVa	3
	IVb	2
Группа риска Risk group	Группа низкого риска Low-risk group	9
	Группа стандартного риска Standard risk group	0
	Группа высокого риска High-risk group	9
	Группа очень высокого риска Very high risk group	3

С учетом вышеизложенного для улучшения результатов лечения НФК у детей нами был разработан оригинальный риск-адаптированный протокол НФК-ДГОИ-2022, в качестве одного из ключевых отличий от существующих режимов лечения НФК в педиатрической практике предусматривающий использование гемцитабин-содержащих режимов индукции с или без добавления ИКТИ в зависимости от группы риска.

Материалы и методы

В международное многоцентровое проспективное исследование НФК-ДГОИ-2022, одобренное экспертным советом и независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ученым советом Национального научного центра материнства и детства Корпоративного фонда УМС Республики Казахстан с ноября 2022 г. по февраль 2024 г. включены 14 пациентов, соответствовавших критериям отбора, основными из которых являлись возраст от 0 до 18 лет, подтвержденный гистологический диагноз НФК, отсутствие предшествующей терапии по поводу НФК, удовлетворительное общее состояние (ECOG $\leq$ 3), сохранная функция внутренних органов и системы кроветворения. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Степень распространенности опухолевого процесса определялась согласно 8-му изданию классификации Международного противоракового союза и Американского объединенного комитета (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC).

Дизайн исследования предусматривал риск-адаптированную терапию в зависимости от группы риска, в основу определения которой легли критерии немецкой группы NPC-GPON [3] и анализ собственных результатов лечения больных НФК [7]:

1. Группа низкого риска (стадия I). Пациенты данной группы получали только ЛТ.
2. Группа стандартного риска (стадии II, III). Пациенты данной группы получали 3 курса индукционной терапии по схеме гемцитабин + цисплатин с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией интерфероном- β в течение 6 мес.
3. Группа высокого риска (стадии IVa и IVb, подлежащие облучению всех метастатических очагов). Пациенты данной группы получали 3 (стадия IVa) или 4 (стадия IVb) курса индукционной терапии в составе гемцитабин + цисплатин с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией капецитабином и интерфероном- β в течение 6 мес.

4. Группа очень высокого риска (стадия IVb, без возможности облучения всех метастатических очагов). Пациенты данной группы получали 4 курса комбинированной индукционной терапии в составе гемцитабин + цисплатин + пембролизумаб с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией капецитабином (до 12 мес терапии) и пембролизумабом до 2 лет или ПБ, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Дозы и режим введения препаратов приведены в табл. 3.

Оценка токсичности терапии осуществлялась на основании общих терминологических критериев для нежелательных явлений СТCAE 5.0 [27].

Оценка эффективности лечения проводилась согласно критериям RECIST 1.1 [28]. Для оценки ответа на индукционную терапию до ее начала и по ее завершении проводился весь спектр обследований, предусмотренных протоколом клинического исследования: МРТ мягких тканей головы и шеи и КТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, а также дополнительные КТ и МРТ зон инициально выявленного метастатического поражения. Кроме того, дополнительно проводилась оценка нагрузки ЭБВ методом полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ

Данный этап исследования носит описательный характер, в связи с чем статистический анализ данных не предусмотрен.

Результаты

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в анализ, составила 14,4 года (разброс – 14–17 лет). Соотношение мальчиков и девочек – 10:4. Опухоли у всех пациентов имели гистологическое строение недифференцированной НФК. Среди 14 больных у 3 была II стадия заболевания, у 6 – III, у 3 – IVa, у 2 – IVb. У всех пациентов (100 %) были поражены регионарные шейные ЛУ. У обоих детей с IVb стадией заболевания отдаленные метастазы (у 1 пациента множественные метастазы в легкие, у 1 – в множественные метастазы в легкие и кости скелета) по решению мультидисциплинарного консилиума были признаны не подлежащими облучению. В соответствии с этим 9/14 (64 %) больных были стратифицированы в группу стандартного риска, 3/14 (22 %) – в группу высокого риска, 2/14 (14 %) – в группу очень высокого риска.

Таблица 3. Режимы индукционной ХТ

Table 3. Induction chemotherapy regimens

Режимы индукционной терапии Induction therapy regimens	Количество курсов Number of courses	Число пациентов, n Number of patients, n
Гемцитабин 1000 мг/м ² (дни 1, 8) + цисплатин 80 мг/м ² (день 1) Gemcitabine 1000 mg/m ² (days 1, 8) + cisplatin 80 mg/m ² (day 1)	3	12
Гемцитабин 1000 мг/м ² (дни 1, 8) + цисплатин 80 мг/м ² (день 1) + пембролизумаб 2 мг/кг (день 1) Gemcitabine 1000 mg/m ² (days 1, 8) + cisplatin 80 mg/m ² (day 1) + pembrolizumab 2 mg/kg (day 1)	4	2

Оценка безопасности

Всего проведено 45 курсов индукционной терапии. Все пациенты, включенные в пилотный анализ, завершили этап индукционного лечения в полном объеме. Побочных явлений, требующих отсрочки, прекращения или модификации лечения зарегистрировано не было, в связи с чем все курсы были проведены в полных дозах и в запланированное время (без нарушения тайминга).

Терапия отличалась хорошей переносимостью, единственным видом токсичности $\geq$ III степени выраженности была гематологическая — лейкопения и нейтропения, которые отмечались после всех циклов лечения. В 3/45 (7 %) случаях отмечено присоединение лихорадки, проводились бактериологические исследования периферической крови и инструментальные обследования, однако инфекционный возбудитель и/или очаг инфекции не был выявлен (фебрильная нейтропения). Также отмечались тромбоцитопения и снижение уровня гемоглобина, однако выраженность не превышала II степень.

Из негематологической токсичности наблюдалась лишь тошнота/рвота не выше II степени выраженности, отмеченные лишь в 10/45 (24 %) циклах лечения, в 1/45 (2 %) цикле наблюдалось развитие диареи, ассоциированной с нарушением диеты (табл. 4).

Объективный ответ

Все включенные в исследование пациенты были обследованы до и после завершения этапа индукционной терапии (3 или 4 курса ХТ/химиоиммунотерапии). Ответ оценивался согласно критериям RECIST 1.1 (табл. 5).

Таким образом, после завершения индукционного этапа терапии у 3/14 (21 %) пациентов констатирован ПО, у 10/14 (79 %) — ЧО. Не было ни одного случая неудовлетворительного ответа (СБ или ПБ), что позволило всем больным согласно протоколу перейти на последующий этап химиолучевого лечения.

Обсуждение

В настоящее время индукционная терапия, проводимая перед этапом химиолучевого лечения, является неотъемлемой частью лечения НФК у детей. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, в которых в педиатрической популяции сравнивали бы результаты химиолучевого лечения НФК с и без индукционной терапии, подобные анализы, проведенные у взрослых, однозначно свидетельствуют о более высокой выживаемости пациентов, получавших индукционную ХТ [20, 21].

Все актуальные международные детские протоколы используют для индукционной терапии режим с включением 5-ФУ и цисплатина [2–4]. Различия состоят лишь в дозах препаратов и количестве циклов индукционной терапии (см. табл. 1). При этом непосредственная эффективность индукционной терапии у всех 3 исследовательских групп, а также при анализе собственных данных имеет потенциал для улучшения,

так как часть больных не отвечают на индукционное лечение достижением ремиссии, а у некоторых даже отмечается ПБ на фоне лечения [2–4].

С учетом того, что 5-ФУ и цисплатин в рамках индукционной терапии у детей используются в практически максимальных дозах, дальнейшая эскалация вряд ли приведет к увеличению противоопухолевой эффективности, но может быть сопряжена с непереносимой токсичностью.

Потенциально эффективность индукционной терапии могла бы быть повышена за счет включения в режим индукции дополнительных цитостатиков с альтернативным механизмом действия. Однако попытки усиления индукционной ХТ за счет включения в режимы индукции таксанов, показавших эффективность при паллиативном лечении распространенной НФК, оказались неудачными как у детей [29], так и у взрослых [12]. Этот подход не привел к увеличению выживаемости больных, но при этом сопровождался значительно более выраженной токсичностью лечения [12, 29]. Эти же данные подтверждаются и в относительно недавно опубликованной работе [30], в которой продемонстрирована сопоставимая эффективность комбинации доцетаксела, цисплатина и 5-ФУ в первой линии лечения у взрослых пациентов с локализованной формой НФК с режимом индукционной терапии 5-ФУ и цисплатином, рекомендуемым немецкой группой авторов для лечения пациентов детского возраста [3], — 5-летняя ОВ составила 94,4 % и 97,1 % соответственно.

К сожалению, токсичность «стандартного» индукционного этапа лечения (продленные инфузии 5-ФУ в комбинации с цисплатином) в подавляющем большинстве публикаций не описывается отдельно, однако наш опыт свидетельствует о высокой негематологической токсичности 5-ФУ-содержащих режимов: мукозиты III–IV степени выраженности сопровождали 81 % курсов индукционной 5-ФУ-содержащей индукционной терапии, проводимой в нашем Центре, при этом у 46 % больных они были длительными и привели к нарушению тайминга [7]. Также у 5-ФУ-содержащих режимов имеется хотя и относительно редкая, но клинически значимая острая кардиальная токсичность, которая, по нашим данным, отмечается у 5 % больных, что требует прекращения или замены режима индукционной терапии [7]. Вводя в наш протокол режим индукционной терапии с использованием гемцитабина, мы в большей степени опирались на исследования, показавшие его преимущества в отношении эффективности по сравнению с 5-ФУ-содержащими режимами [15, 16]. Однако, как показал анализ безопасности лечения, гемцитабин-содержащий режим индукционной терапии имеет однозначное преимущество в отношении переносимости лечения, отмеченный как объективно (отсутствие токсичности III–IV степени выраженности, кроме лейкопении/нейтропении), так и при субъективной оценке врачами, имеющи-

Таблица 4. Характеристика токсичности индукционного этапа лечения

Table 4. Induction treatment toxicity characteristics

Показатель <i>Indicator</i>	Степень токсичности согласно критериям CTCAE 5.0 <i>CTCAE 5.0 grade</i>							
	курс 1 <i>course 1</i>		курс 2 <i>course 2</i>		курс 3 <i>course 3</i>		курс 4 <i>course 4</i>	
	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV
Гематологическая токсичность <i>Hematological toxicity</i>								
Анемия <i>Anemia</i>	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	2/2	0/2
Лейкопения <i>White blood cell decreased</i>	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/2	2/2
Нейтропения <i>Neutrophil count decreased</i>	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/2	2/2
Тромбоцитопения <i>Platelet count decreased</i>	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	2/2	0/2
Инфекции <i>Infections</i>								
Инфекция <i>Infections and infestations, specify</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Фебрильная нейтропения <i>Febrile neutropenia</i>	0/14	1/14	0/14	1/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Лихорадка <i>Fever</i>	1/14	0/14	1/14	0/14	0/14	0/14	1/2	0/2
Кардиотоксичность <i>Cardiotoxicity</i>								
Фракция выброса левого желудочка <i>Left ventricle emission faction</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Печеночная токсичность <i>Liver toxicity</i>								
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/13
Аланинаминотрансфераза <i>Alanine aminotransferase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Аспаргатаминотрансфераза <i>Aspartate aminotransferase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Билирубин <i>Blood bilirubin</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Почечная токсичность <i>Renal toxicity</i>								
Креатинин <i>Creatinine</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Скорость клубочковой фильтрации <i>Glomerular filtration rat</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипокалиемия <i>Hypokalemia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипонатриемия <i>Hyponatremia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гастроинтестинальная токсичность <i>Gastrointestinal toxicity</i>								
Оральный мукозит <i>Mucositis oral</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Перианальный мукозит <i>Perianal mucositis</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Тошнота <i>Nausea</i>	4/14	0/14	3/14	0/14	2/14	0/14	1/2	0/2
Рвота <i>Vomiting</i>	2/14	0/14	2/14	0/14	2/14	0/14	1/2	0/2
Диарея <i>Diarrhea</i>	1/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Запор <i>Constipation</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Неврологическая токсичность <i>Neurological toxicity</i>								
Периферическая моторная нейропатия <i>Peripheral motor neuropathy</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Периферическая сенсорная нейропатия <i>Peripheral sensory neuropathy</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Ототоксичность <i>Ototoxicity</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Аллергия и иммунологические проявления <i>Allergies and immunological manifestations</i>								
Бронхоспазм <i>Bronchospasm</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Крапивница <i>Urticaria</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Анафилаксия <i>Anaphylaxis</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2

Примечание. * – 4 блока индукционной терапии для пациентов с метастатической формой.

Note. * – 4 blocks of induction therapy for patients with a metastatic form.

Таблица 5. Ответ на индукционный этап терапии

Table 5. Response to the induction phase of therapy

№ пациента Patient's number	Стадия болезни по AGCC 8 th AGCC 8 th stage of the disease	Ответ согласно критери- ям RECIST 1.1 The answer according to the criteria of RECIST 1.1
1	II	ПО CR
2	II	ЧО PR
3	II	ЧО PR
4	III	ПО CR
5	III	ПО CR
6	III	ЧО PR
7	III	ЧО PR
8	III	ЧО PR
9	III	ЧО PR
10	IVa	ЧО PR
11	IVa	ЧО PR
12	IVa	ЧО PR
13	IVb	ЧО PR
14	IVb	ЧО PR

ми опыт использования обоих режимов. При этом, несмотря на высокую долю пациентов с большой опухолевой нагрузкой (5 из 14 пациентов имели IVa или IVb стадии заболевания), все больные в нашем исследовании достигли как минимум ЧО на фоне гемцитабин-содержащей индукционной терапии, в то время как, по данным зарубежных исследований и нашего собственного опыта, с 5-ФУ-содержащей индукцией у части больных отмечалась резистентность к проводимой терапии [2, 4, 7]. Таким образом, согласно пред-

варительному анализу, режим индукционной терапии с гемцитабином высокоэффективен, обладает лучшей переносимостью, чем 5-ФУ-содержащие режимы, и мы планируем продолжить набор в исследование.

Также в рамках исследования мы дополнительно модифицировали режим индукционной терапии для пациентов, имеющих отдаленные метастазы (стадия IVb). Больным с IVb стадией, которым возможно проведение облучения всех метастатических очагов, число курсов индукционной терапии увеличено до 4, пациентам, имеющим метастатические очаги, которые нельзя облучить в силу количества и/или распространенности, дополнительно в режим индукционной терапии был введен ИКТИ – пембролизумаб. В предварительный анализ вошли 2 пациента, относящихся ко второй, наиболее прогностически неблагоприятной группе (IVb, без возможности облучения метастатических очагов). У обоих детей на фоне индукционной терапии был достигнут частичный противоопухолевый эффект, а переносимость лечения существенно не отличалась от других пациентов, получавших терапию меньшим количеством курсов и без включения пембролизумаба.

Таким образом, полученные предварительные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой эффективности как режима гемцитабин + цисплатин, так и комбинации этого режима с пембролизумабом у детей с НФК.

Выводы

Режим индукционной ХТ, включающий гемцитабин + цисплатин с или без добавления пембролизумаба, предварительно продемонстрировал хорошую переносимость и высокую непосредственную эффективность, как минимум сопоставимую с 5-ФУ-содержащими режимами индукционной терапии у детей с НФК. Однако необходимо продолжение многоцентрового исследования до достижения планового числа включенных пациентов для получения окончательного анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Casanova M., Bisogno G., Gandola L., Cecchetto G., Di Cataldo A., Basso E. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. Cancer. 2012;118(10):2718–25. doi: 10.1002/cncr.26528.
- Buehrle M., Zwaan C.M., Granzén B., Lassay L., Deutz P., Vorwerk P. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. Cancer. 2012;118(19):4892–900. doi: 10.1002/cncr.27395.
- Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Krasin M.J., Huang L., McCarville M.B., Hicks J. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. J Clin Oncol. 2019;37(35):3369–76. doi: 10.1200/JCO.19.01276.
- Таболниновская Т.Д., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Акетова Т.А. Отдаленные результаты лечения рака носоглотки (по материалам канцер-регистра РОНЦ имени Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг.). Опухоли головы и шеи. 2016;6(4):15–8. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-15-18. [Tabolinovskaya T.D., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Pustynskiy I.N., Aketova T.A. Long-term results of nasopharyngeal carcinoma treatment (based on the analysis of cases from cancer registry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center during 1980–2010). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT). 2016;6(4):15–8. (In Russ.).]
- Горбунова Т.В., Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, Глеков И.В., Сулүева Н.А., Шишков Р.В., Иванова Н.В., Поляков В.Г. Анализ результатов лечения пациентов детского возраста с раком носоглотки: ретроспективное когортное исследование. Онкопе-

- диатрия. 2018;5(4):257–67. doi: 10.15690/onco.v5i4.1969.
[Gorbunova T.V., Al-Ariki Galal Abdulrahman Ali, Glekov I.V., Susuleva N.A., Shishkov R.V., Ivanova N.V., Polyakov V.G. Analysis of Treatment of the Outcomes in Pediatric Patients With Nasopharyngeal Cancer: A Retrospective Cohort Study. Onkopediatriya = Onkopediatria. 2018;5(4):257–67. (In Russ.)].
7. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л. Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):66–77. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77. [Zhukov N.V., Rabaeva L.L. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a literature review and our own data. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(2):66–77. (In Russ.)].
8. Altundag K., Aksoy S., Gullu I., Altundag O., Ozyar E., Yalcin S. Salvage ifosfamide-doxorubicin chemotherapy in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma pretreated with Cisplatin-based chemotherapy. Med Oncol. 2004;21(3):211–5. doi: 10.1385/MO:21:3:211.
9. Ma B.B., Tannock I.F., Pond G.R., Edmonds M.R., Siu L.L. Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2002;95(12):2516–23. doi: 10.1002/cncr.10995.
10. Ngan R.K., Yiu H.H., Lau W.H., Yau S., Cheung F.Y., Chan T.M. Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. Ann Oncol. 2002;13(8):1252–8. doi: 10.1093/annonc/mdf200.
11. Chua D.T., Kwong D.L., Sham J.S., Au G.K., Choy D. A phase II study of ifosfamide, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma previously treated with platinum chemotherapy. Eur J Cancer. 2000;36(6):736–41. doi: 10.1016/S0959-8049(00)00008-3.
12. McCarthy J.S., Tannock I.F., Degendorfer P., Panzarella T., Furlan M., Siu L.L. A phase II trial of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2002;38:686–90. doi: 10.1016/S1368-8375(01)00134-8.
13. Chua D.T., Sham J.S., Au G.K. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. Oral Oncol. 2003;39:361–6. doi: 10.1016/S1368-8375(02)00120-3.
14. Zhang Y., Chen L., Hu G.Q., Zhang N., Zhu X.D., Yang K.Y. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med. 2019;381(12):1124–35. doi: 10.1056/NEJMoa1905287.
15. Zhang L., Huang Y., Hong S., Yang Y., Yu G., Jia J. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10054):1883–92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5.
16. Hong S., Zhang Y., Yu G., Peng P., Peng J., Jia J. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. J Clin Oncol. 2021;39(29):3273–82. doi: 10.1200/JCO.21.00396.
17. Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142(3):217–22. doi: 10.1001/jamaoto.2015.3217.
18. Sultan I., Casanova M., Ferrari A., Rihani R., Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(2):279–84. doi: 10.1002/pbc.22521.
19. Kontny U., Franzen S., Behrends U., Bühlren M., Christiansen H., Delecluse H. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents – Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. Klin Padiatr. 2016;228(3):105–12. doi: 10.1055/s-0041-111180.
20. Yang Q., Cao S.M., Guo L., Hua Y.J., Huang P.Y., Zhang X.L. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2019;119:87–96. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.007.
21. Chen Y.P., Ismaila N., Chua M.L.K., Colevas A.D., Haddad R., Huang S.H. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021;39(7):840–59. doi: 10.1200/JCO.20.03237.
22. Sultan I., Casanova M., Ferrari A., Rihani R., Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(2):279–84. doi: 10.1002/pbc.22521.
23. Ma J., Wen Z.S., Lin P., Wang X., Xie F.Y. The results and prognosis of different treatment modalities for solitary metastatic lung tumor from nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 105 cases. Chin J Cancer. 2010;29(9):787–95. doi: 10.5732/cjc.010.10098.
24. Gravera L.D., Battiloro C., Cantile R., Letizia A., Vitiello F., Montesarchio V. Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: what is the best approach? Lung Cancer Manag. 2020;9(1):LMT22. doi: 10.2217/lmt-2019-0018.
25. Fang W., Yang Y., Ma Y., Hong S., Lin L., He X. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. Lancet Oncol. 2018;19(10):1338–50. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9.
26. Yang Y., Qu S., Li J., Hu C., Xu M., Li W. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1162–74. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8.
27. Критерии общей терминологии для нежелательных явлений (CTCAE). Версия 5.0, 2017. [Электронный ресурс]: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
28. Padhani A.R., Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. Br J Radiol. 2001;74(887):983–6. doi: 10.1259/bjr.74.887.740983.
29. Casanova M., Özyar E., Patte C., Orbach D., Ferrari A., Veyrat-Follet C. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;77(2):289–98. doi: 10.1007/s00280-015-2933-2.
30. Jun M., Pinto H., Le Q.T., Quon A., Hara W., Coty J. In search for optimal induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal cancer: Standard dosing of Docetaxel, Platinum, and 5-Fluorouracil (TPF) followed by chemoradiation. PLoS One. 2023;18(2):e0276651. doi: 10.1371/journal.pone.0276651.

Статья поступила в редакцию: 05.02.2025. Принята в печать: 28.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 05.02.2025. Accepted for publication: 28.06.2025.

Клиническая значимость растворимых форм галектинов при опухолях костей у детей

П.Л. Прищеп¹, О.В. Ковалева¹, А.Н. Грачев¹, А.А. Алферов¹, Ю.Б. Кузьмин^{1,2}, Е.И. Карамышева², Д.В. Рогожин¹, С.Р. Варфоломеева¹, Н.Е. Кушлинский^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контактные данные: Полина Леонидовна Прищеп Paulig92@mail.ru

Введение. Галектины — гликан-связывающие белки, содержащие 1 или 2 углеводных домена и выполняющие множество биологических функций. Установлено, что галектины, синтезируемые опухолевой тканью, обладают способностью к аутоstimуляции и паракринной стимуляции клеток микроокружения. Данные литературы свидетельствуют, что изменение продукции и секреции галектинов наблюдается при многих типах злокачественных заболеваний и нередко способствует их быстрой прогрессии. Интересно, что появляется все больше доказательств того, что семейство β -галактозид-связывающих лектинов играет ключевую роль в адгезии циркулирующих опухолевых клеток к сосудистому эндотелию, способствуя диссеминации опухолевого процесса. Для ряда солидных опухолей роль некоторых галектинов, особенно галектина-3, изучена и описана достаточно хорошо. Однако при опухолях костной системы клинико-лабораторная значимость белков данного семейства еще не определена.

Цель исследования — сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у пациентов с новообразованиями костей и в группе здоровых детей, определение наличия связи с основными клинико-морфологическими характеристиками опухолей опорно-двигательного аппарата и их диагностической ценности.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 95 больных злокачественными ($n = 66$), доброкачественными ($n = 25$) и пограничными ($n = 4$) опухолями костей, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клинико-рентгенологический диагноз новообразования подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (Всемирная организация здравоохранения, 2020). Концентрацию галектинов-1, -3, -4, -7, -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода для оценки его чувствительности и специфичности проводили с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Корреляционный анализ проводили посредством определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня галектина-3 при опухолевой патологии костей. Установлена медиана содержания галектина-3 в контрольной группе — 6,69 (4,15–9,94) нг/мл, что значимо ниже, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями костей — 7,85 (5,85–11,75) нг/мл ($p = 0,033$). Примечательно, что концентрация галектина-9 достоверно ниже у пациентов с опухолями, чем у здоровых детей. При поражении костей медиана исследуемого показателя составила 5,35 (4,28–6,89) нг/мл, что статистически значимо ниже в сравнении с контролем — 7,37 (6,09–8,870) нг/мл ($p = 0,001$). Для галектинов-1 и -7 не выявлено достоверных изменений концентрации при формировании новообразований костей. Для галектина-4 было зафиксировано увеличение его уровня при наличии доброкачественных образований в костной системе. Корреляционный анализ показал, что в группе контроля содержание галектина-9 обратно коррелирует с уровнями галектинов-1 и -7 ($r = -0,533$; $p = 0,019$ и $r = -0,473$; $p = 0,041$). В группе пациентов с новообразованиями костей содержание галектина-1 прямо коррелирует с уровнем галектина-3 ($r = 0,360$; $p = 0,004$), а уровень галектина-7 — с галектином-9 ($r = 0,420$; $p = 0,001$), что свидетельствует об изменении баланса содержания данных белков при развитии опухолевой патологии костной системы. Однако по результатам ROC-анализа утверждать о диагностической ценности вышеуказанных галектинов на текущем этапе исследования не представляется возможным.

Заключение. В нашей работе выявлены изменения баланса содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у детей с опухолями опорно-двигательного аппарата. Несмотря на неоднозначные результаты, галектины, благодаря их широкой распространенности в организме человека, остаются перспективными молекулами для использования в клинико-лабораторной и научной практике в качестве потенциальных биологических маркеров. Однако для подтверждения их клинической значимости необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: опухоли костей, дети, галектины-1, -3, -4, -7, -9, сыворотка крови

Для цитирования: Прищеп П.Л., Ковалева О.В., Грачев А.Н., Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Карамышева Е.И., Рогожин Д.В., Варфоломеева С.Р., Кушлинский Н.Е. Клиническая значимость растворимых форм галектинов при опухолях костей у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):31–9.

Информация об авторах

П.Л. Прищеп: аспирант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-код: 1265-8787

О.В. Ковалева: д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории регуляции вирусных и клеточных онкогенов НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ovkovaleva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>, SPIN-код: 9912-4482

А.Н. Грачев: д.б.н., профессор РАН, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: alexei.gratchev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>, SPIN-код: 9661-2601

А.А. Алферов: к.б.н., врач клинической лабораторной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aleksandr.alferov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>, SPIN-код: 9252-7995

Ю.Б. Кузьмин: к.б.н., медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант) клинко-диагностической лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики РосУниМед, e-mail: yriikyuzmin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>, SPIN-код: 1819-9783

Е.И. Карамышева: д.м.н., профессор кафедры фармакологии РосУниМед, e-mail: prof.karamysheva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8791-5358>, SPIN-код: 9422-7766

Д.В. Рогожин: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN-код: 8742-7598

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

Н.Е. Кушлинский: академик РАН, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики РосУниМед, e-mail: biochimia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>, SPIN-код: 6225-1487

Вклад авторов

П.Л. Прищеп: ведение больных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Е.И. Карамышева: статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи

А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин: выполнение лабораторных исследований

Д.В. Рогожин: морфологическое исследование биопсий и удаленных опухолей

С.Р. Варфоломеева, Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, руководство исследованием, анализ данных, окончательное редактирование статьи

Clinical significance of soluble forms of galectins in bone tumors in children

P.L. Prishchep¹, O.V. Kovaleva¹, A.N. Grachev¹, A.A. Alferov², Yu.B. Kuzmin^{1,2}, E.I. Karamysheva², D.V. Rogozhin¹, S.R. Varfolomeeva¹, N.E. Kushlinskii^{1,2}

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

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Introduction. Galectins are glycan-binding proteins containing one or two carbohydrate domains and performing many biological functions. It has been established that galectins synthesized by tumor tissue have the ability to autostimulate and paracrine stimulate cells of the microenvironment. Literature data indicate that changes in galectin production and secretion are observed in many types of malignant neoplasms and often contribute to their rapid progression. Interestingly, there is increasing evidence that a family of β -galactoside-binding lectins, known as galectins, plays a key role in the adhesion of circulating tumor cells to the vascular endothelium, contributing to the dissemination of the tumor process. For a number of solid tumors, the role of some galectins, especially galectin-3, has been studied and described fairly well, while in tumors of the bone system, the clinical and laboratory significance of proteins of this family has not yet been determined.

Purpose of the study – comparative analysis of the content of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of bone tumors and healthy donors in pediatric oncology practice, connection with the main clinical and morphological characteristics of the disease and determination of their diagnostic potential.

Materials and methods. The retrospective study included 95 patients with bone tumors: malignant ($n = 66$), benign ($n = 25$) and borderline ($n = 4$), who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. The clinical and radiological diagnosis of the tumor was confirmed by the data of a morphological study of the tumor according to the International Histological Classification of Bone Tumors (World Health Organization, 2020). The concentration of galectins-1, -3, -4, -7, -9 was determined in blood serum obtained according to standard methods before the start of specific treatment, using reagent kits for enzyme-linked immunosorbent assays. The obtained data were processed using the GraphPad Prism 10.0 program. When comparing indicators and analyzing their relationships, nonparametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests were used. Analysis of the information content of the diagnostic method by assessing its sensitivity and specificity was carried out by constructing ROC curves and calculating the area under them (AUC). Correlation analysis was carried out by determining the Spearman correlation coefficient. Differences and correlations were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. It was found that the median galectin-3 content in the control group was 6.69 (4.15–9.94) ng/ml, which is significantly lower than in patients with bone tumors – 7.85 (5.85–11.75) ng/ml ($p = 0.033$). Significant changes in content were detected for galectin-9. In patients with bone tumors, the median concentration of galectin-9 is 5.35 (4.28–6.89) ng/ml, which is statistically significantly lower compared to the control group – 7.37 (6.09–8.870) ng/ml ($p = 0.001$). The ROC-analysis showed that despite significant changes in the content of galectin-3 and galectin-9 in the blood serum of patients with bone tumors, the study of their concentrations does not allow using the data obtained in the clinic for diagnostic purposes. The analysis showed that for galectin-1 and galectin-7 there is no change in their concentration during the development of benign and malignant bone tumors. For galectin-3, a significant increase in its content was shown in the case of the development of malignant bone tumors, while for galectin-4 similar patterns were noted in the development of benign bone tumors. The content of galectin-9 was significantly reduced in patients with both benign and malignant tumors compared to controls. Correlation analysis showed that in the control group the content of galectin-9 inversely correlates with the level of galectin-1 and galectin-7 ($r = -0.533$; $p = 0.019$ and $r = -0.473$; $p = 0.041$, respectively). In the group of patients with bone tumors the content of galectin-1 directly correlates with the level of galectin-3 ($r = 0.360$; $p = 0.004$), and the level of galectin-7 with galectin-9 ($r = 0.420$; $p = 0.001$), which indicates a change balance of the content of these proteins during the development of tumor pathology of skeletal bones.

Conclusion. Our work revealed changes in the balance of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of children with tumors of the musculoskeletal system. Despite the ambiguous results, galectins, due to their widespread occurrence in the human body, remain promising molecules for use in clinical, laboratory and scientific practice as biological markers. However, further studies are needed to confirm their clinical significance.

Key words: bone tumors, children, galectins-1, -3, -4, -7, -9, blood serum

For citation: Prishchep P.L., Kovaleva O.V., Grachev A.N., Alferov A.A., Kuzmin Yu.B., Karamysheva E.I., Rogozhin D.V., Varfolomeeva S.R., Kushlinskii N.E. Clinical significance of soluble forms of galectins in bone tumors in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):31–9.

Information about the authors

P.L. Prishchep: Postgraduate Student 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: paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-code: 1265-8787

O.V. Kovaleva: Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Regulation of Viral and Cellular Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ovkovaleva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>, SPIN-code: 9912-4482

A.N. Grachev: Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology of the Research Institute of Carcinogenesis at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexei.grachev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>, SPIN-code: 9661-2601

A.A. Alferov: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aleksandr.alferov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>, SPIN-code: 9252-7995

Yu.B. Kuzmin: Cand. of Sci. (Biol.), Medical Laboratory Technician (Laboratory Assistant) of a Clinical Diagnostic Laboratory at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant at the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: yrikyzmin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>, SPIN-code: 1819-9783

E.I. Karamysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: prof.karamysheva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8791-5358>, SPIN-code: 9422-7766

D.V. Rogozhin: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN-code: 8742-7598

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

N.E. Kushlinskii: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Laureate of the State Prize, Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics of the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: biochimia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>, SPIN-code: 6225-1487

Authors' contributions

P.L. Prishchep: patient management, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

O.V. Kovaleva, A.N. Grachev, E.I. Karamysheva: statistical analysis of the data obtained, writing the text of the article

A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin: performing laboratory tests

D.V. Rogozhin: morphological examination of biopsies and removed tumors

S.R. Varfolomeeva, N.E. Kushlinskii: research design development, research supervision, data analysis, final editing of the article

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

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

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение, а также на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the legal representatives of the patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment, as well as for the use of medical data (results of examination, treatment and observation) in anonymized form for scientific purposes.

Введение

Галектины — галактозид-связывающие белки неиммунного происхождения, широко представленные в организме человека и многих видов млекопитающих. Играют важную роль в жизненном цикле большинства клеток — в физиологических условиях поддерживают межклеточные контакты, модулируют иммунные процессы, воспаление и апоптоз [1]. При патологии, например, при хронической форме воспаления, усиливают разрастание соединительной ткани посредством альтернативной активации макрофагов, способствуют онкогенезу и активации проангиогенных опухолевых факторов (VEGF, IL-8), содействуют адгезии, инвазии, стремительному метастазированию злокачественных новообразований (ЗНО) [2, 3]. В исследовании Iurisci et al. было показано, что уровни галектинов-1, -3 и -4 в сыво-

ротке крови пациентов с метастатическими формами рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких и яичников, а также при диссеминированной меланоме и при неходжкинской лимфоме значительно выше, чем у больных с локализованными опухолями и у здоровых людей [4].

Все молекулы галектинов имеют общий структурный элемент — домен распознавания углеводов (CRD), состоящий из высококонсервативной аминокислотной последовательности (приблизительно 135 аминокислот), который связывает β-галактозидные остатки на клеточной поверхности, входящие в состав гликопротеиновых и гликолипидных рецепторов. В зависимости от числа и структурной организации CRD галектины подразделяются на 3 группы. Галектины-прототипы, имеющие 1 CRD, и существующие в форме мономеров или гомоди-

меров. Галектин химерного типа — единственный, состоящий из коллагеноподобного домена на N-конце и домена с CRD на C-конце, — галектин-3. А также галектины с tandemными повторами, которые имеют 2 углевод-распознающих домена, соединенных линкерным пептидом (рис. 1) [5]. Некоторые представители семейства галектинов, например галектин-9, который является лигандом Tim-3, специфически экспрессируемого на секретирующих IFN- γ CD4⁺ T-хелперах 1-го типа (Th1) и CD8⁺ Т-цитотоксических (Tc1) клетках, непосредственно вовлечены в процессы иммуномодуляции [6]. Им отводится важная роль как при аутоиммунных, так и при хронических воспалительных заболеваниях у людей.

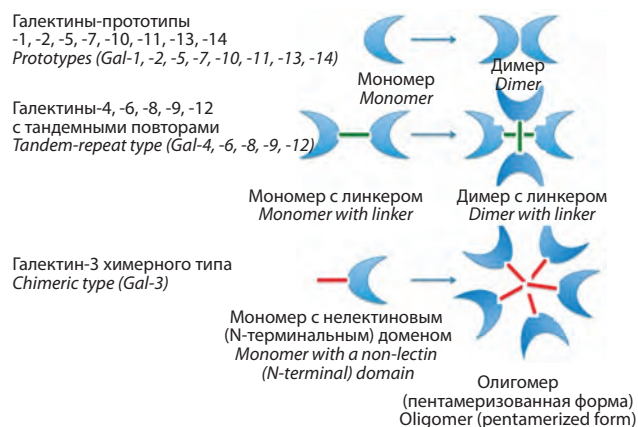


Рис. 1. Пространственная структура строения семейства галектинов. Некоторые галектины могут ассоциироваться в димеры или олигомеры

Fig. 1. Spatial structure of the galectin family. Some galectins can associate into dimers or oligomers

Установлено, что при развитии различных видов солидных злокачественных опухолей происходит нарушение регуляции экспрессии галектинов-1, -3, -4, -7, -8, -9 и -12 [7]. При этом следует учитывать, что изменения уровней галектинов не всегда выражаются в виде их повышенной экспрессии. В некоторых случаях наблюдается снижение экспрессии или изменение внутриклеточной локализации данных белков [8]. Кроме того, увеличение концентрации растворимых форм галектинов нередко связано с активной секрецией клетками микроокружения, таких как макрофаги или фибробласты [9]. Галектины-1 и -3 способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу и TGF- β -индуцированной трансформации нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты [10, 11].

Учитывая представленные в литературе данные, оценка сывороточных форм галектинов может быть использована для разработки панелей вспомогательной лабораторной диагностики и дополнительного мониторинга клинического течения некоторых онкологических заболеваний [12].

Цель исследования — сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у детей с опухолями костей и в группе здоровых доноров соответствующего возраста, определение наличия связи между уровнем экспрессии белка с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и оценка их диагностического потенциала.

Материалы и методы

В исследование включены 95 детей со злокачественными ($n = 66$), доброкачественными ($n = 25$) и пограничными ($n = 4$) опухолями костей, средний возраст пациентов составил 12,3 года. В контрольной группе было 29 здоровых детей с медианой возраста 13,5 года. Все дети с новообразованиями опорно-двигательного аппарата были обследованы и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В каждом случае клинико-рентгенологический диагноз был подтвержден морфологическим исследованием операционного материала согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (Всемирная организация здравоохранения, 2020), а в случае установления диагноза «саркома Юинга» (СЮ) — дополнительным выполнением молекулярно-генетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на наличие хромосомной транслокации t(11;22)(q12;q24), вовлекающей ген *EWS*, характерной для опухоли Юинга. Учитывая, что остеосаркома (ОС) является самой частой первичной злокачественной опухолью костей среди детей в возрасте от 10 до 18 лет, пациенты с данным видом опухоли составили большую часть в группе больных со ЗНО. У 36 из 39 пациентов был установлен диагноз конвенциональной ОС, у 2 — телеангиэктатической ОС и единичный случай с мелкоклеточным подтипом опухоли. Хондросаркома среди пациентов младше 18 лет занимает 3-е место по распространенности, ввиду чего в исследование удалось включить 2 детей с данным видом новообразования.

В группе пациентов с доброкачественными опухолями костей преобладали следующие нозологические формы: фиброзная дисплазия ($n = 20$), простая киста кости ($n = 3$), остеобластома ($n = 1$) и остеохондрома ($n = 1$).

К пограничным опухолям костей были отнесены опухоли промежуточного биологического потенциала, локально агрессивные и редко метастазирующие, гигантоклеточная опухоль кости ($n = 1$) и аневризмальная костная киста ($n = 3$).

Концентрацию галектинов-1, -3, -4, -7 и -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике, до проведения инвазивных вмешательств и начала специального лечения. Исследование проведено с использованием наборов

реактивов для иммуноферментного анализа Human Galectin-1, -3, -9 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) и Galectin-4, -7 Quantikine ELISA (RayBiotech, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения выполняли на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса с последующим использованием критерия Данна для попарных сравнений. Анализ информативности диагностического метода для оценки его чувствительности и специфичности проводили через построение ROC-кривых и вычисления AUC. Корреляционный анализ выполняли посредством определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ содержания растворимых форм галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у детей с опухолями костей и в контрольной группе. Данные исследования представлены на рис. 2.

Анализ данных показал, что медиана содержания галектина-3 в контрольной группе составляет 6,69 (4,15–9,94) нг/мл, что значительно ниже, чем у пациентов с опухолями костей – 7,85 (5,85–11,75) нг/мл ($p = 0,033$). При этом значимые изменения содержания выявлены для галектина-9. Так, у больных с опухолями костей медиана концентрации галектина-9 достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Для других исследованных белков семейства галектинов значимых достоверных различий их концентрации у пациентов с опухолями костей и у здоровых детей не наблюдалось. Необходимо отметить, что на данном этапе исследований, несмотря на значимые и достоверные различия содержания галектинов-3 и -9 в сыворотке крови у пациентов с опухолями костей, их клиническое использование в диагностических целях нецелесообразно.

Проведен сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей. Результаты этого раздела исследований представлены в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что для галектинов-1 и -7 не наблюдается изменений их концентрации при развитии доброкачественных новообра-

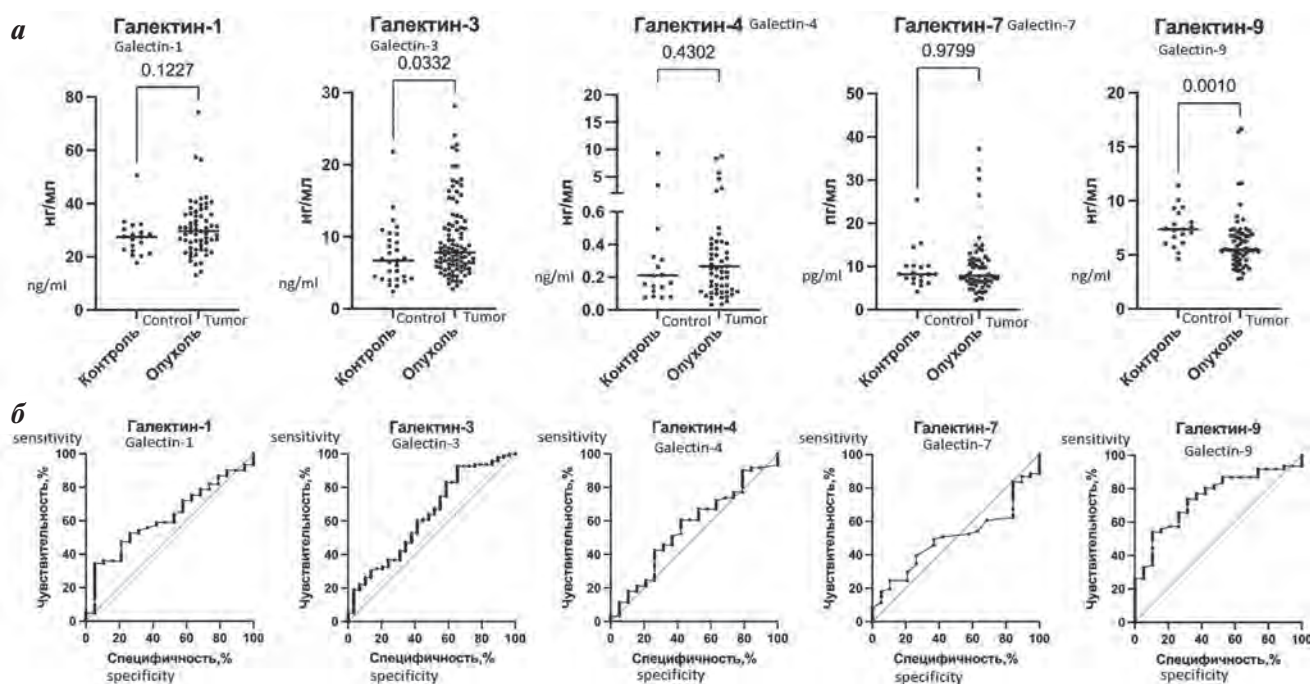


Рис. 2. Данные исследования: а – сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у больных с опухолями костей и здоровых доноров; б – ROC-анализ для галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у детей с опухолями костей: площадь под ROC-кривой составила 0,618 ($p = 0,121$) для галектина-1; 0,631 ($p = 0,034$) – для галектина-3; 0,561 ($p = 0,425$) – для галектина-4; 0,502 ($p = 0,977$) – для галектина-7 (отсутствие дискриминации) и 0,746 ($p = 0,001$) – для галектина-9

Fig. 2. Research data: a – comparative analysis of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in patients with bone tumors and healthy donors; б – ROC-analysis for galectins-1, -3, -4, -7, -9 in children with bone tumors: the area under the ROC curve is 0.618 ($p = 0.121$) for galectin-1; 0.631 ($p = 0.034$) for galectin-3; 0.561 ($p = 0.425$) for galectin-4; 0.502 ($p = 0.977$) for galectin-7 (non-discrimination) and 0.746 ($p = 0.001$) for galectin-9

Таблица 1. Уровни галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей

Table 1. Levels of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of patients with benign, borderline and malignant bone tumors

Обследованные группы The surveyed groups	Число наблюдений Number of observations	Медиана, нг/мл Median, ng/ml	Квартили Q25–Q75 Quartiles Q25–Q75	p
Галектин-1, нг/мл Galectin-1, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	27,51	22,21–30,34	ns
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	34,31	25,34–38,71	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	26,57	21,62–50,29	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	28,14	24,98–33,36	
Галектин-3, нг/мл Galectin-3, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	29	6,69	4,15–9,94	1 vs 4 = 0,044
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	25	8,02	6,71–10,47	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	5,89	4,75–18,13	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	66	7,94	5,67–12,06	
Галектин-4, нг/мл Galectin-4, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	0,21	0,12–0,49	1 vs 2 = 0,005
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	3,77	0,29–154,48	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	0,38	0,16–78,55	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	0,22	0,11–0,38	
Галектин-7, нг/мл Galectin-7, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	8,21	6,74–10,14	ns
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	9,00	6,67–11,52	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	9,18	5,13–26,98	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	10,84	6,95–19,06	
Галектин-9, нг/мл Galectin-9, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	7,37	6,09–8,87	1 vs 2 < 0,0001 1 vs 4 = 0,003
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	5,40	4,58–5,68	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	8,32	5,61–11,15	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	5,35	4,28–6,89	

Примечание. Ns – различие статистически не значимо (здесь и в табл. 2); см. столбец со значением p: 1 – контроль, 2 – доброкачественные опухоли, 3 – пограничные опухоли, 4 – злокачественные опухоли.

Note. Ns – difference is not statistically significant (here and in Table 2); see column with p-value: 1 – control, 2 – benign tumors, 3 – borderline tumors, 4 – malignant tumors.

зований и ЗНО костей. Установлено, что уровень галектина-3 существенно повышается при саркомах костей, в то время как для галектина-4 аналогичное повышение наблюдается лишь при наличии доброкачественных костных новообразований. Содержание галектина-9 оказалось значительно ниже у пациентов как с доброкачественными, так и со

злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата. Особый интерес представлял анализ сывороточных уровней галектинов-1, -3, -4, -7, -9 с учетом морфологического строения опухолей костей (табл. 2), поскольку клиническое течение и прогноз сарком костей тесно связаны с их гистологическим строением.

Таблица 2. Уровни галектинов 1, 3, 4, 7, 9 в сыворотке крови больных злокачественными опухолями костей с учетом морфологического типа опухоли

Table 2. Levels of galectins 1, 3, 4, 7, 9 in the blood serum of patients with malignant bone tumors, taking into account the morphological type of tumor

Обследованные группы The surveyed groups	Число наблюдений Number of observations	Медиана, нг/мл Median, ng/ml	Квартили Q25–Q75 Quartiles Q25–Q75	p
Галектин-1, нг/мл Galectin-1, ng/ml				
OC Osteosarcoma (OS)	23	30,87	22,62–36,38	ns
СЮ Ewing's sarcoma (ES)	18	29,29	25,52–31,5	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	56,51*	—	
Галектин-3, нг/мл Galectin-3, ng/ml				
OC OS	39	8,07	5,59–12,02	ns
СЮ ES	24	7,29	5,52–14,64	
Хондросаркома Chondrosarcoma	2	8,55	8,45–8,66	
Галектин-4, нг/мл Galectin-4, ng/ml				
OC OS	23	0,21	0,12–0,38	ns
СЮ ES	18	0,22	0,097–0,35	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	0,11*	—	
Галектин-7, нг/мл Galectin-7, ng/ml				
OC OS	23	9,80	5,92–14,94	ns
СЮ ES	18	7,60	5,41–10,14	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	3,76*	—	
Галектин-9, нг/мл Galectin-9, ng/ml				
OC OS	23	6,05	3,89–6,95	ns
СЮ ES	18	5,53	4,55–7,42	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	5,83*	—	

Примечание. * — абсолютное значение.

Note. * — absolute value.

По результатам исследования представленной группы образцов крови не обнаружено различий концентраций галектинов-1, -3, -4, -7, -9 между пациентами с различными морфологическими типами опухолей костей.

Корреляционный анализ исследуемых белков показал, что в контрольной группе содержание галектина-9 обратно коррелирует с уровнем галектинов-1 и -7 ($r = -0,533$; $p = 0,019$ и $r = -0,473$; $p = 0,041$ соответственно). В группе пациентов с новообразованиями костей содержание галектина-1 прямо пропорционально уровню галектина-3 ($r = 0,360$; $p = 0,004$), а уровень галектина-7 — с галектином-9 ($r = 0,420$; $p = 0,001$). Данные результаты свидетельствуют об изменении баланса содержания данных белков при развитии опухолевой патологии костей.

Обсуждение

Разработка новых панелей маркеров неинвазивной диагностики онкологических заболеваний является актуальным направлением современных исследований. Данная работа посвящена оценке диагностического и прогностического потенциала галектинов-1, -3, -4, -7, -9 при различных типах опухолей костей у детей. Выявлено, что концентрации только 2 галектинов — галектинов-3 и -9 имеют достоверные различия в группах пациентов с опухолями костей и здоровых доноров. Важно отметить разнонаправленность этих изменений. Если уровень галектина-3 повышен у пациентов с новообразованиями, то содержание галектина-9, наоборот, снижено. Текущие результаты согласуются с опубликованными данными, полученными нами при изучении рас-

творимой формы галектина-3 у взрослых пациентов со злокачественными опухолями костей [13, 14].

Следует отметить, что содержание галектина-3 в сыворотке крови часто увеличивается при различных опухолевых патологиях [15, 16]. Для галектина-9 имеющиеся результаты исследований более противоречивы. На примере развития колоректального рака показано, что увеличение его концентрации ассоциировано с прогрессированием заболевания [17]. При изучении опухолей костей у детей нами получены противоположные результаты, указывающие на снижение его содержания.

Определенные посредством ROC-анализа показатели чувствительности и специфичности тестов показали, что использование данных белков для ранней лабораторной диагностики опухолей костей преждевременно. Аналогичные результаты опубликованы в литературе, но для других типов солидных опухолей [18, 19]. Данные подтверждают высокую чувствительность, но низкую специфичность данного биохимического метода диагностики.

По данным анализа доступных международных электронных библиотек научный интерес к исследованию растворимых форм галектинов ежегодно увеличивается. Однако опубликованных работ, посвященных галектинам при опухолях опорно-двигательного аппарата, недостаточно. Известно, что в онкологической практике галектин-9 является крайне интересной молекулой для исследований. Изменение экспрессии и локализации этого гликопротеина определяет его прогностическую значимость. Так, например, при хроническом лимфоцитарном лейкозе выявлено значительное повышение уровня галектина-9 в сыворотке крови пациентов в сравнении с контрольной группой, что пропорционально ассоциировано с недостаточным ответом на терапию [20].

Известно, что галектины-1 и -3 являются самыми изученными представителями данного семейства у онкологических пациентов, и повышение их сывороточного содержания наблюдается при многих новообразованиях, что свидетельствует об их низкой специфичности. По результатам нашего исследования выявлено достоверное увеличение содержания сывороточных форм галектинов-1 и -3. Определено, что концентрации этих типов галектинов характеризуются прямой корреляционной связью у пациентов с различными типами ЗНО костей.

Заключение

До недавнего времени считалось, что галектины не являются онкогенами, однако появляющиеся данные свидетельствуют о том, что они могут участвовать в канцерогенезе на достаточно раннем этапе развития новообразований. Экспрессия и локализация галектинов играют важную роль в развитии опухолевой прогрессии и устойчивости к терапии. Содержание и баланс растворимых форм данных белков изменяются при развитии онкологических и ряда других заболеваний. Несмотря на значительные и достоверные различия в уровнях галектинов-3 и -9 в сыворотке крови у пациентов с опухолями костей, их клиническое применение в диагностических целях на данном этапе исследований не является целесообразным. Ввиду их низкой специфичности индивидуальный анализ содержания данных белков диагностически неперспективен. С учетом данных, представленных в литературе, анализ сывороточных форм галектинов может служить основой для создания панелей вспомогательной лабораторной диагностики для дополнительного контроля за клиническим течением ряда онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Куликова Е.А., Прищеп П.Л., Кушлинский Н.Е. Галектины: характеристика, роль в патогенезе, клиническом течении и прогнозе заболеваний. Технологии живых систем. 2023;20(2):5–17. doi: 10.18127/j20700997-202302-01. [Zybina N.N., Tikhomirova O.V., Kulikova E.A., Prishchep P.L., Kushlinskii N.E. Galectins: characteristics, role in pathogenesis, clinical course and prognosis of diseases. Tekhnologii zhivyykh sistem = Technologies of Living Systems. 2023;20(2):5–17. (In Russ.)].
2. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression. J Exp Med. 2020;217(2):e20182041. doi: 10.1084/jem.20182041.
3. Souhak J., Mohammed N.B.B., Lau L.S., Dimitroff C.J. The role of galectins in mediating the adhesion of circulating cells to vascular endothelium. Front Immunol. 2024;15:1395714. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395714.
4. Iurisci I., Tinari N., Natoli C., Angelucci D., Cianchetti E., Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. Clin Cancer Res. 2000;6:1389–93. PMID: 10778968.
5. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e17. doi: 10.1017/S1462399408000719.
6. Kandel S., Adhikary P., Li G., Cheng K. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy. Cancer Lett. 2021;510:67–78. doi: 10.1016/j.canlet.2021.04.011.
7. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. Front Immunol. 2023;14:1145268. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145268.
8. Mariño K.V., Cagnoni A.J., Croci D.O., Rabinovich G.A. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(4):295–316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2.
9. Li C.H., Chang Y.C., Chan M.H., Yang Y.F., Liang S.M., Hsiao M. Galectins in Cancer and the Microenvironment: Functional Roles, Therapeutic Developments, and Perspectives. Biomedicines. 2021;9(9):1159. doi: 10.3390/biomedicines9091159.
10. Zhu J., Zheng Y., Zhang H., Liu Y., Sun H., Zhang P. Galectin-1 induces metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human ovarian cancer cells via activation of the MAPK JNK/p38 signalling pathway. Am J Transl Res. 2019;11(6):3862–78. PMID: 31312395.
11. Zheng L., Xu C., Guan Z., Su X., Xu Z., Cao J., Teng L. Galectin-1 mediates TGF- β -induced transformation from normal fibroblasts into carcinoma-associated fibroblasts and promotes tumor progression in gastric cancer. Am J Transl Res. 2016;8(4):1641–58. PMID: 27186290.
12. Chou F.C., Chen H.Y., Kuo C.C., Sytwu H.K. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. Int J Mol Sci. 2018;19(2):430. doi: 10.3390/ijms19020430.
13. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Прищеп П.Л., Зыбина Н.Н., Юришич В., Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Горячева И.О., Кузнецов И.Н., Булычева И.В., Варфоломеева С.Р., Сушенцов Е.А., Герштейн Е.С., Рогожин Д.В., Янушевич О.О., Стилиди И.С. Галектин-3 в сыворотке крови больных опухолями костей. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(2):68–77. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-68-77. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Prishchep P.L., Zybina N.N., Yurishich V., Alferov A.A., Kuzmin Yu.B., Goryacheva I.O., Kuznetsov I.N., Bulychева I.V., Varfolomeeva S.R., Sushentsov E.A., Gershtein E.S., Rogozhin D.V., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Galectin-3 in the blood serum of patients with bone tumors. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2023;22(2):68–77. (In Russ.)].
14. Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Прищеп П.Л., Короткова Е.А., Ковалева О.В., Вашкетова О.И., Царапаев П.В., Кузнецов И.Н., Соколов Н.Ю., Булычева И.В., Герштейн Е.С., Варфоломеева С.Р., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Галектин-3 и контрольная точка иммунитета sVISTA в сыворотке крови больных опухолями костей. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(2):74–80. doi: 10.5162/0869-2084-2023-68-2-74-80. [Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Prishchep P.L., Korotkova E.A., Kovaleva O.V., Vashketova O.I., Tsarapaev P.V., Kuznetsov I.N., Sokolov N.Yu., Bulychева I.V., Gershtein E.S., Varfolomeeva S.R., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Galectin-3 and the immune checkpoint sVISTA in the serum of patients with bone tumors. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics. 2023;68(2):74–80. (In Russ.)].
15. Fortuna-Costa A., Gomes A.M., Kozłowski E.O., Stelling M.P., Pavao M.S.G. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. Front Oncol. 2014;4:138. doi: 10.3389/fonc.2014.00138.
16. Sanjuán X., Fernández P.L., Castells A., Castronovo V., van den Brule F., Liu F.T., Cardesa A., Campo E. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. Gastroenterology. 1997;113(6):1906–15. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70010-6.
17. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Зыбина Н.Н., Грачев А.Н., Мамедли З.З., Янушевич О.О., Стилиди И.И. Галектины в сыворотке крови больных колоректальным раком: ассоциация их содержания с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023;3:50–5. doi: 10.48612/cgma/dhk9-7x3t-9f24. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Zybina N.N., Grachev A.N., Mamedli Z.Z., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Galectins in the blood serum of patients with colorectal cancer: association of their content with clinical and morphological characteristics of the tumor and prognosis. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2023;3:50–5. (In Russ.)].
18. Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y., Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. Int J Mol Med. 2018;41(2):599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
19. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Басов А.Г., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Колпашиков А.В., Климанов И.А., Грачев А.Н., Зыбина Н.Н., Матвеев В.Б., Янушевич О.О., Стилиди И.С. Содержание растворимых форм галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у больных почечно-клеточным раком различных морфологических типов. Альманах клинической медицины. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-005. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Basov A.G., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Kolpashchikov A.V., Klimanov I.A., Grachev A. N.N., Zybina N.N., Matveev V.B., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Content of soluble forms of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in patients with renal cell cancer of various morphological types. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2024;52. (In Russ.)].
20. Wdowiak K., Gallego-Colon E., Francuz T., Czajka-Francuz P., Ruiz-Agamez N., Kubeczko M., Grochoła I., Wybraniec M.T., Chudek J., Wojnar J. Increased serum levels of Galectin-9 in patients with chronic lymphocytic leukemia. Oncol Lett. 2019;17(1):1019–29. doi: 10.3892/ol.2018.9656.

Статья поступила в редакцию: 02.09.2024. Принята в печать: 01.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 02.09.2024. Accepted for publication: 01.06.2025.

Результаты лечения пациентов с гепатобластомой группы высокого и очень высокого риска

Р.А. Моисеенко¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.В. Филин², М.Я. Ядгаров^{1,3}, Э.Ф. Ким⁴, Г.С. Рабаев¹, Е.В. Феоктистова⁵, Н.Н. Меркулов¹, А.В. Метелин², Г.В. Терещенко¹, В.В. Щукин¹, Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева⁶, Д.Ю. Качанов¹

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

²ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991, ГСП-1, Москва, Абрикосовский пер., 2;

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 141534, Московская область, г.о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 143515, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра, 27;

⁵Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Денис Юрьевич Качанов denis.kachanov@dgoi.ru

Введение. Гепатобластома (ГБ) является самой частой злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0–14 лет. Внедрение интенсивной терапии на основе альтернирующих курсов цисплатина и карбоплатина/доксорубицина, а также дозо-компрессионных режимов введения цисплатина позволило значительно улучшить прогноз заболевания у пациентов группы высокого риска.

Цель исследования — изучить эффективность терапии ГБ у пациентов групп высокого риска (ВР) и очень высокого риска (ОВР), получавших лечение по протоколам Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени у детей (SIOPEL) на базе 2 крупных медицинских центров в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ групп ВР и ОВР, получавшие терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес). Для стратификации на группы риска использовались критерии группы SIOPEL. До 2017 г. все пациенты стратифицировались в группу ВР и получали лечение по протоколу SIOPEL-4, с 2017 г. проводилась дифференцированная терапия для пациентов группы ВР (протокол SIOPEL-3 HR) и ОВР (протокол SIOPEL-4). С 2017 г. в группу ОВР стратифицировались пациенты в возрасте старше 8 лет. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. В нашем исследовании оценивались общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и кумулятивная вероятность смерти. Анализ выживаемости проведен по состоянию на 01.08.2023.

Результаты. За период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес) зарегистрированы 49 пациентов с ГБ групп ВР и ОВР в возрасте от 0 до 13 лет. В анализ включены 47/49 (95,9 %) детей, получавших терапию по протоколам группы SIOPEL. Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ составила 24,9 мес (диапазон — 4,7–154,9 мес). Соотношение мальчики:девочки — 1,47:1. Распределение по стадиям PRETEXT: PRETEXT II — 13 (27,6 %) пациентов, PRETEXT III — 18 (38,3 %), PRETEXT IV — 16 (34,1 %) больных. Медиана показателя альфа-фетопротеина у пациентов с известными точными значениями ($n = 45$) на момент постановки диагноза составила 182 431 (0,85–1 998 000) нг/мл. Инициальное метастатическое поражение легких имели 24/47 (51 %) пациента. Объем отсроченной операции: резекция — 32 (68,1 %) пациента, трансплантация — 12 (25,5 %), отсроченная операция не проводилась у 3 (6,4 %) больных. Радикальность отсроченной операции: R0 — у 41/47 (87,2 %) пациента, R1 — у 3/47 (6,4 %), 3/47 (6,4 %) больным хирургическое вмешательство не проводилось. Медиана наблюдения была равна 39,2 (2,5–129,2) мес. Из 47 пациентов, включенных в исследование, 37 (78,7 %) живы, 10 (21,3 %) погибли (2/10 — хирургические осложнения, 1/10 — инфекционные осложнения, 7/10 — прогрессия ГБ). Рецидивы/прогрессии отмечены у 14/47 (29,8 %) больных, 7 (50 %) из которых погибли от прогрессии ГБ. При анализе всей группы пациентов ($n = 47$) 3-летняя ОВ и БСВ составили 80,1 ± 6,0 % и 64,9 ± 7,1 % соответственно. В группе после трансплантации печени ($n = 12$) 3-летняя ОВ и БСВ были равны — 73,3 ± 13,2 % и 64,2 ± 14,4 % соответственно; 3-летняя кумулятивная вероятность смерти от опухоли составила 16,7 ± 5,8 %; от других причин — 7,2 ± 4,0 %; 3-летняя ОВ и БСВ в группе пациентов с отдаленными метастазами — 76,5 ± 9,4 % и 57,1 ± 10,3 % соответственно, в группе пациентов без метастазов — 77,6 ± 8,8 % и 73,0 ± 9,4 % соответственно ($p = 0,919$ для ОВ; $p = 0,440$ для БСВ).

Выводы. Полученные в исследовании данные согласуются с оригинальными исследованиями группы SIOPEL. Подтверждены выполнимость и эффективность инкорпорирования трансплантации печени в лечение пациентов с ГБ групп ВР и ОВР.

Ключевые слова: гепатобластома, группа высокого риска, группа очень высокого риска, дети, альфа-фетопротеин, химиотерапия

Для цитирования: Моисеенко Р.А., Ахаладзе Д.Г., Филин А.В., Ядгаров М.Я., Ким Э.Ф., Рабаев Г.С., Феоктистова Е.В., Меркулов Н.Н., Метелин А.В., Терещенко Г.В., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Результаты лечения пациентов с гепатобластомой группы высокого и очень высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):40–53.

Информация об авторах

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>
 Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, директор Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhiladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 А.В. Филин: д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-код: 6926-5039, ResearcherID: 461517
 М.Я. Ядгаров: к.м.н., заместитель руководителя по инновациям НИИ реабилитологии им. проф. И.В. Пряникова ФНКЦ РР, врач-кибернетик отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>
 Э.Ф. Ким: д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи МГОБ № 62, e-mail: kefl13@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>
 Г.С. Рабаев: к.м.н., заместитель директора Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: gabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
 Е.В. Феоктистова: к.м.н., заведующая отделением ультразвуковых исследований и функциональной диагностики РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9433672@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
 Н.Н. Меркулов: заместитель заведующего отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
 А.В. Метелин: младший научный сотрудник отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-код: 7733-1158, ResearcherID: 1050975
 Г.В. Терешенко: к.м.н., заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Tereshenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 В.В. Шукин: к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>
 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>
 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@rnc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073
 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

Вклад авторов

Р.А. Моисеенко: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
 Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев: обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи
 А.В. Филин: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи
 М.Я. Ядгаров: статистическая обработка полученных данных при написании научной статьи
 Э.Ф. Ким, А.В. Метелин: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи
 Е.В. Феоктистова, Г.В. Терешенко: обсуждение данных визуализации при написании научной статьи
 Н.Н. Меркулов: обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи
 В.В. Шукин: обсуждение анестезиологических аспектов при написании научной статьи
 Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции научной статьи, научное руководство, научная редакция статьи
 Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи

Results of treatment of patients with high and very high risk hepatoblastoma

R.A. Moiseenko¹, D.G. Akhaladze¹, A.V. Filin², M.Ya. Yadgarov^{1,3}, E.F. Kim⁴, G.S. Rabaev¹, E.V. Feoktistova⁵, N.N. Merkulov¹, A.V. Metelin², G.V. Tereshchenko¹, V.V. Shchukin¹, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁶, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., GSP-I, Moscow, 119991, Russia; ³Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; 777 Lytkino village, Solnechnogorsk, Moscow region, 141534, Russia; ⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department; 27 Istra, Krasnogorsk, Moscow region, 143515, Russia; ⁵Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁶N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Background. Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant liver tumor in children aged 0–14 years. The introduction of intensive therapy based on alternating courses of cisplatin and carboplatin/doxorubicin, as well as dose-compression regimens of cisplatin administration, has significantly improved the prognosis in high-risk patients.

The aim of the study — to assess the effectiveness of therapy in high-risk (HR) and very high-risk (VHR) patients with HB treated according to the International Group for Optimization of Therapy in Pediatric Liver Tumors (SIOPEL) protocols based on 2 major medical centers in the Russian Federation.

Materials and methods. The study included patients with a verified diagnosis of HR and VHR HB, who received therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of the Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery for the period 02.2012 to 07.2022 (125 months). The criteria of the SIOPEL group were used to stratify into risk groups. Until 2017, all patients were stratified into the HR group and received treatment according to the SIOPEL-4 protocol; since 2017, differentiated therapy has been carried out for patients in the HR group (SIOPEL-3 HR protocol) and VHR (SIOPEL-4 protocol). Since 2017, patients over 8 years of age have been stratified into VHR group. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method. This study assessed overall survival (OS), event-free survival (EFS), and cumulative probability of death. Survival analysis was carried out as of 01.08.2023.

Results. 49 patients with HR and VHR group HB aged 0 to 13 years were registered. The analysis included 47/49 (95.9 %) patients who received therapy according to the SIOPEL protocols. The median age at diagnosis was 24.9 months (range – 4.7–154.9). The male:female ratio was 1.47:1. Distribution by PRETEXT stage: PRETEXT II – 13 (27.6 %), PRETEXT III – 18 (38.3 %), PRETEXT IV – 16 (34.1 %) patients. The median α -fetoprotein level in patients with known exact values ($n = 45$) at the time of diagnosis was 182 431 (0.85–1 998 000) ng/ml. 24/47 (51 %) patients had initial lung metastases. The extent of delayed surgery: resection – 32 (68.1 %) patients, transplantation – 12 (25.5 %), without delayed surgery – 3 (6.4 %). Radicality of delayed surgery: R0 – 41/47 (87.2 %) patients, R1 – 3/47 (6.4 %), in 3/47 (6.4 %) patients the surgery wasn't performed. Median follow-up 39.2 (2.5–129.2) months. Of the 47 patients included in the study, 37 (78.7 %) are alive, 10 (21.3 %) died (2/10 – surgical complications, 1/10 – infectious complications, 7/10 – progression of HB). Relapses/progressions were observed in 14/47 (29.8 %) patients, 7 (50 %) of whom died from disease progression. 3-year OS and EFS of the whole cohort ($n = 47$) were 80.1 ± 6.0 % and 64.9 ± 7.1 %. In the group of patients after liver transplantation ($n = 12$), 3-year OS and EFS were 73.3 ± 13.2 % and 64.2 ± 14.4 %. The 3-year cumulative probability of death from the tumor was 16.7 ± 5.8 %. The 3-year cumulative probability of death from other causes was 7.2 ± 4.0 %. 3-year OS and EFS in the group of patients with distant metastases were 76.5 ± 9.4 % and 57.1 ± 10.3 %, in the group of patients without metastases 77.6 ± 8.8 % and 73.0 ± 9.4 %, respectively ($p = 0,919$ for OS; $p = 0,440$ for EFS).

Conclusions. The data obtained in the study are consistent with the original studies of the SIOPEL group. The feasibility and effectiveness of incorporating liver transplantation into the treatment of patients with HB in the HR and VHR groups was confirmed.

Key words: hepatoblastoma, high risk group, very high risk group, children, alpha-fetoprotein, chemotherapy

For citation: Moiseenko R.A., Akhaladze D.G., Filin A.V., Yadgarov M.Ya., Kim E.F., Rabaev G.S., Feoktistova E.V., Merkulov N.N., Metelin A.V., Tereshchenko G.V., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu. Results of treatment of patients with high and very high risk hepatoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):40–53.

Information about the authors

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

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

A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Liver Transplantation Department at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-code: 6926-5039, ResearcherID: 461517

M.Ya. Yadgarov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of Innovations at the Research Institute of Rehabilitation named after prof. I.V. Pryanikov at Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Cybernetics Physician of the Radionuclide Diagnostics and Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

E.F. Kim: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, e-mail: kef113@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

G.S. Rabaev: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

E.V. Feoktistova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Ultrasound and Functional Diagnostics Department at the Separate Structural Subdivision of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9433672@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

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

A.V. Metelin: Junior Researcher Department of Liver Transplantation at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-code: 7733-1158, ResearcherID: 1050975

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Galina.Tereshchenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

V.V. Shchukin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation with Operating Unit at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors, 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>

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

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

Authors' contributions

R.A. Moiseenko: development of article design, data collection, analysis of the data obtained and scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev: discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

A.V. Filin: collecting data, discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

M.Ya. Yadgarov: statistical processing of the data obtained when writing a scientific article

E.F. Kim, A.V. Metelin: collecting data, discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko: discussion of visualization data in writing a scientific article

N.N. Merkulov: discussing surgical aspects in writing a scientific article

V.V. Shchukin: discussion of anesthesiological aspects in writing a scientific article

T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva: development of the concept of the scientific article, scientific guidance, scientific editing of the article

D.Yu. Kachanov: development of the concept and design of the scientific article, scientific and clinical guidance, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, scientific editing of the article

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

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

Введение

Гепатобластома (ГБ) — редкая злокачественная опухоль печени, встречающаяся почти исключительно в детском возрасте. Лечение ГБ на протяжении последних 30 лет претерпело значительную эволюцию от использования идентичной терапии у всех пациентов до разработки риск-адаптированной модели лечения, основанной на стратификации на группы риска в зависимости от сочетания неблагоприятных прогностических факторов, требующих дифференцированной по интенсивности терапии [1, 2].

Факторами, ухудшающими прогноз у пациентов с ГБ, традиционно рассматривались наличие отдаленных метастазов, низкий показатель альфа-фето-протеина (АФП), спонтанный разрыв опухоли и местно-распространенные стадии заболевания по системе PRETEXT (PRE-Treatment EXtent of the disease) со значительным вовлечением печеночных вен, а также воротной вены и ее ветвей [3–5].

Интенсификация системной терапии в данной когорте пациентов в трех последовательных исследованиях Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени у детей (SIOPEL), наряду с увеличением доступности трансплантационных технологий, позволила улучшить результаты лечения [6–8].

Начиная с 2012 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводилось внедрение протоколов группы SIOPEL для пациентов различных групп риска. Результаты лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска на основе деэскалационной концепции протокола SIOPEL-3 SR и использования монотерапии цисплатином были представлены ранее [9].

Цель настоящей публикации — анализ результатов лечения пациентов с ГБ групп высокого риска (ВР) и очень высокого риска (ОВР), получавших лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ групп ВР и ОВР, получавшие терапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за период с 02.2012 по 07.2022 включительно (125 мес).

Диагноз ГБ устанавливался на основе критериев международной группы SIOPEL и включал гистологическое исследование ткани опухоли или диагноз, основанный на клиничко-рентгенологических данных, дополненных повышенным показателем АФП [9]. Детальные критерии постановки диагноза и алгоритм инициального обследования у пациентов с ГБ были подробно описаны ранее [9].

Необходимо отметить, что у пациентов с низким значением показателя АФП, составляющим менее 100 нг/мл, обязательным являлась морфологическая верификация диагноза ГБ с проведением иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии INI1 (*SMARCB1*). В случае отсутствия ядерной экспрессии INI1 (*SMARCB1*) устанавливался диагноз злокачественной рабдоидной опухоли печени [10].

Результаты анатомической визуализации и ультразвукового исследования интегрально анализировались совместно детскими онкологами, рентгенологами, специалистами ультразвуковой диагностики и оперирующим хирургом для оценки распространенности процесса на основе системы стадирования PRETEXT [5]. В течение всего периода проведения исследования использовалась система стадирования PRETEXT версии 2005 г. [5]. После публикации в 2018 г. обновленной системы стадирования PRETEXT (2017 г.) были внесены изменения в интерпретацию метастатического поражения легких. В системе PRETEXT 2005 г. к метастатическим относили одиночный очаг округлой формы размером > 5 мм. В версии системы стадирования PRETEXT 2017 г. доказанными метастазами считали, по крайней мере, один некальцифицированный легочный очаг диаметром ≥ 5 мм или 2 некальцифицированных легочных очага и более, каждый из которых ≥ 3 мм в диаметре [11].

Стратификация пациентов с ГБ на группы риска проводилась в рамках рекомендаций группы SIOPEL. До 2017 г. больные, не соответствующие критериям группы стандартного риска, стратифицировались в группу ВР [5]. Критериями выделения группы ВР являлись уровень АФП < 100 нг/мл; стадия по PRETEXT IV; наличие дополнительных критериев по системе PRETEXT, включая внепеченочное распространение (E1, E1a, E2, E2a), спонтанный разрыв в опухоли (H1), наличие отдаленных метастазов (M1), поражение региональных лимфатических узлов (N1, N2), вовлечение ствола воротной вены (P2) и вовлечение трех печеночных вен и/или нижней полой вены (V3) [5]. Все пациенты группы ВР до 2017 г. получали лечение по протоколу SIOPEL-4 [8].

С 2017 г. пациенты, которые ранее стратифицировались в группу ВР, дополнительно подразделялись на пациентов групп ВР и ОВР [1]. К группе ОВР относили больных, имеющих в наличии любой из критериев: отдаленные метастазы (как правило, легкие), низкий показатель АФП (< 100 нг/мл), спонтанный разрыв опухоли. К группе ВР относили пациентов с локализованными опухолями, не попадающих под критерии групп стандартного риска и ОВР. Проводилась дифференцированная терапия для больных групп ВР по протоколу SIOPEL-3 HR и для пациентов группы ОВР по протоколу SIOPEL-4. Таким образом,

с 2017 г. часть пациентов получали менее интенсивную терапию по протоколу SIOPEL-3 HR, что соответствовало рекомендациям группы SIOPEL по лечению пациентов с ГБ вне проспективных клинических исследований [1]. Как правило, к данной группе относились пациенты с распространенным поражением печени — PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов. С 2017 г. в группу OBR стратифицировались пациенты с ГБ в возрасте старше 8 лет со стадиями по PRETEXT II–IV [12].

Терапия пациентам с ГБ проводилась по протоколам группы SIOPEL (SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4), которые были одобрены ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2011 г. В отличие от пациентов группы стандартного риска, у которых применялся протокол SIOPEL-3 SR на основе монотерапии цисплатином, больные, стратифицированные в группы BP и OBR, получали программную терапию по протоколам SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4, включающую в себя курсы введения цисплатина и комбинации карбоплатина/доксорубина в альтернирующем режиме (протокол SIOPEL-3 HR) и курсы более интенсивной терапии в виде введения химиопрепаратов в дозо-компрессионном режиме (протокол SIOPEL-4).

Протокол SIOPEL-3 HR, применявшийся при лечении пациентов с ГБ группы BP, представлял собой терапевтическую программу, состоящую из 10 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме цисплатин/карбоплатин/доксорубин, применяемых в альтернирующем режиме с интервалом введения в 14 дней (7 курсов неoadъювантной ХТ в дни 1, 15, 29, 43, 57, 71 и 85 и 3 курса адъювантной ХТ в дни 1, 15 и 29) [7]. Дозовый режим введения химиопрепаратов: цисплатин 80 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч, доксорубин 60 мг/м² внутривенно за 48 ч (30 мг/м²/сут), карбоплатин 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч. При массе тела ребенка < 10 кг и возрасте младше 1 года расчет доз цитостатиков проводился на 1 кг массы тела пациента. Выполнение отсроченной операции согласно рекомендациям протокола SIOPEL-3 HR предусматривалось после 7 курсов неoadъювантной ХТ. Объем операции зависел от степени распространенности опухолевого процесса в паренхиме печени — резекция печени или трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора.

Протокол SIOPEL-4, применявшийся для лечения пациентов с ГБ группы OBR, представлял собой более интенсивную программу терапии, основным принципом которой являлся дозо-компрессионный режим введения цитостатиков [8]. Системная терапия состояла из 3 курсов неoadъювантной ХТ (курсы A1, A2 и A3), введение цитостатиков в каждом курсе осуществлялось каждые 7 дней: курс A1 — дни 1, 8, 9 и 15; курс A2 — дни 29, 36, 37 и 43; курс A3 — дни 57, 58 и 64. Дозовый режим введения цитостатиков: цисплатин 80 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч (день 1 цикла A1), далее дозировка составляет 70 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч, доксорубин 60 мг/м² внутривенно за

48 ч (30 мг/м²/сут). Далее в случае санации внеорганных опухолевых очагов (чаще всего метастазов в легких) на фоне неoadъювантной ХТ запланировано проведение радикальной отсроченной операции в объемах, указанных ранее, с последующим выполнением адъювантной ХТ в виде курса С, состоящего из 3 фаз с интервалом в 21 день, каждая из которых включала карбоплатин в модифицированной дозе 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч и доксорубин в дозе 40 мг/м² внутривенно за 48 ч (20 мг/м²/сут в каждой фазе курса С). В случае отсутствия санации внеорганных опухолевых очагов после 3 курсов неoadъювантной ХТ или нерезектабельного характера первичной опухоли предусматривалось проведение курса В, состоящего из 2 фаз с интервалом 21 день также с карбоплатином в модифицированной дозе 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч и доксорубином в дозе 50 мг/м² внутривенно за 48 ч (25 мг/м²/сут в каждой фазе курса В). В интервалах между фазами курса В в случае необходимости выполнялась хирургическая санация легочных метастазов с последующим проведением отсроченной радикальной операции. В данном случае выполнение адъювантной ХТ не предусматривалось. Модификации расчета доз карбоплатина в курсах В и С по сравнению с оригинальной версией протокола SIOPEL-4 были проведены в связи с отсутствием технической возможности точной оценки скорости клубочковой фильтрации радиоизотопными методами с последующим расчетом доз карбоплатина на основе площади под кривой «концентрация—время».

Более подробно режимы введения препаратов и сопроводительная терапия на основе протоколов SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4 представлены в национальных клинических рекомендациях по лечению ГБ (версия 2024 г.), утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [13].

Планирование хирургического вмешательства начиналось в момент постановки диагноза с междисциплинарного обсуждения результатов инициального обследования с обязательным привлечением оперирующего хирурга. Хирургическое лечение, направленное на радикальное удаление первичной опухоли, являлось отсроченным [9].

Как уже было сказано выше, выполнение отсроченной радикальной операции в протоколе SIOPEL-3 HR для пациентов с ГБ группы BP предусмотрено после 7 курсов адъювантной ХТ и после 3 курсов с дозо-компрессионным режимом введения химиопрепаратов в протоколе SIOPEL-4 для пациентов с ГБ группы OBR. Объем отсроченной радикальной операции оценивался по результатам инициальной анатомической визуализации в зависимости от стадии по системе PRETEXT. Наличие стадии PRETEXT IV являлось абсолютным показанием к проведению трансплантации печени согласно рекомендациям группы SIOPEL.

Также основным принципом планирования хирургического этапа лечения являлось максимально раннее информирование центра, специализирующегося на гепатобилиарной хирургии, где планировалось

проведение данного этапа лечения, о появлении первичного пациента с ГБ. В случае наличия показаний к трансплантации печени формировалось обращение в трансплантационный центр в максимально ранние сроки для планирования сроков проведения операции и инициации поиска и обследования донора фрагмента печени, как правило, кровного (генетического) родственника.

У пациентов с наличием отдаленных метастазов, которые чаще всего локализовались в легких, выполнялась их оценка в динамике на фоне проводимой терапии. Обязательной являлась оценка санации отдаленных метастатических очагов у пациентов, получавших терапию по протоколу SIOPEL-4, после 3 курсов терапии (A1, A2, A3). Санация отдаленных метастазов, а также других внепеченочных проявлений опухолевого процесса служила важным критерием для определения возможности проведения трансплантации печени в случае наличия у пациента таких показаний.

У больных с сохраняющимися метастатическими очагами на момент завершения 3 курсов терапии по протоколу SIOPEL-4 рассматривался вопрос о проведении метастазэктомии. Сроки ее выполнения и этапность по отношению к операции, направленной на удаление первичной опухоли, зависели от стадии по системе PRETEXT. Пациентам, которым планировалась резекция печени, на первом этапе проводилась операция на первичном очаге с последующей метастазэктомией. Напротив, санация всех внепеченочных проявлений болезни, в том числе и хирургическим путем, определяла возможность выполнения трансплантации печени.

В период с 02.2012 по 05.2017 резекции печени проводились на базе отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (заведующий отделением — д.м.н. А.В. Филин). С 06.2017 резекции печени у пациентов с ГБ выполнялись на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (руководитель группы торакоабдоминальной хирургии — д.м.н. Д.Г. Ахаладзе).

После проведения хирургического этапа лечения в обязательном порядке выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой степени посттерапевтического патоморфоза, а также радикальности операции (R0-, R1- или R2-резекции) [9].

По завершении специфической терапии проводилась оценка ответа с использованием критериев оценки ответа группы SIOPEL [9] с последующим проведением диспансерного наблюдения по ранее опубликованному плану [14]. В случае выявления прогрессирования основного заболевания пациенты исключались из протокола.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни), а также электронной базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Информация об этапах лечения, проводимых не в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенных в других медицинских учреждениях). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016, содержащей 130 регистрационных полей. Анализ данных проводился с использованием специализированных статистических пакетов IBM SPSS Statistics v. 28.0 и STATA v. 18.0 с применением методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера, для сравнения кривых применялся log-rank-критерий. При расчете и визуализации границ 95 % доверительных интервалов была применена формула Гринвуда. Общая выживаемость (ОВ) определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения (правостороннее цензурирование). Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Для сравнительной оценки кумулятивных вероятностей конкурирующих исходов применялись метод Нельсона–Аалена и модель Fine–Gray (для анализа конкурирующих рисков). Критический уровень значимости (двусторонний) выбран равным 0,05. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.08.2023.

Результаты

За период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес) зарегистрированы 49 пациентов с ГБ групп ВР и ОВР. В анализ включены 47 (95,9 %) из 49 больных, получавших терапию по протоколам группы SIOPEL. Два (4,1 %) пациента были исключены из анализа ввиду получения непрограммной терапии (инициальное хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией, $n = 1$; спонтанный разрыв опухоли и непрограммная терапия, $n = 1$).

Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ 47 пациентов анализируемой когорты составила 24,9 мес (диапазон — 4,7–154,9). Соотношение мальчики: девочки было равно 1,47:1. Медиана показателя АФП у пациентов с известными точными значениями ($n = 45$) на момент постановки диагноза составила 182 431 (0,85–1 998 000) нг/мл. Распределение по стадиям по системе PRETEXT: PRETEXT II — 13 (27,6 %) пациентов, PRETEXT III — 18 (38,3 %), PRETEXT IV — 16 (34,1 %). Инициальное метастатическое поражение легких имели 24 (51,1 %) пациента.

Из 47 пациентов исследуемой группы у 38 (80,85 %) больных диагноз ГБ был верифицирован гистологически и лишь 9 (19,15 %) пациентам был установлен на основании клинко-рентгенологических данных ввиду тяжести их состояния и необходимости начала специфической терапии в максимально ранние сроки.

Распределение на группы риска и протоколы терапии, а также исходы заболевания представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, в группу ОВР стратифицировались не только пациенты с инициальным метастатическим поражением легких (статус М1), но и дети, имеющие неблагоприятные прогностические факторы, такие как спонтанный разрыв опухоли ($n = 3$), уровень АФП в сыворотке крови < 100 нг/мл ($n = 2$) и возраст старше 8 лет на момент постановки диагноза ($n = 2$).

Терапия по протоколу SIOPEL-3 HR проведена 17 (36,1 %) пациентам, включая 1 больного, стратифицированного в группу ОВР. В последнем случае протокол SIOPEL-3 HR проводился с модификациями в виде ротации курсов и добавления 1 цикла по схеме винкристина/иринотекана ввиду инициального спонтанного разрыва опухоли и тяжести состояния пациента, обусловленной развитием острой почечной недостаточности. В 2 случаях пациенты с отдаленными метастазами получали лечение по указанному протоколу по решению регионального центра, в котором инициировалась терапия, в 1 наблюдении — ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии (детский церебральный паралич, хронический вирусный гепатит С), препятствующей проведению более интенсивной терапии.

Терапия по протоколу SIOPEL-3 HR была выполнимой у большинства пациентов. В 1 наблюдении

у ребенка с ГБ, установленной в возрасте 5,2 месяца, терапия по протоколу SIOPEL-3 HR не была завершена ввиду развития тяжелого неконтролируемого инфекционного эпизода в виде энтероколита смешанной этиологии на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, приведших к гибели пациента.

У 4/16 (25 %) пациентов, стратифицированных в группу ВР, радикальная операция была выполнена после 7 курсов неоадьювантной ХТ в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-3 HR, 3/16 (18,7 %) больным было проведено 8 курсов неоадьювантной ХТ, 3/16 (18,7 %) — 9, 2/16 (12,5 %) — 5, 1/16 (6,2 %) — 6, 1/16 (6,2 %) — 10 курсов. В 2/16 (12,5 %) случаях отсроченная операция не проводилась ввиду прогрессии ГБ в одном наблюдении и гибели пациента от инфекционных осложнений, описанных выше, — во втором. У ребенка, стратифицированного в группу ОВР и получавшего терапию с модификациями, хирургическое лечение проведено после 8-го курса полихимиотерапии (ПХТ).

Терапия по протоколу SIOPEL-4 проведена 30 (63,9 %) пациентам, из них 10 детям, стратифицированным в группу ВР до 2017 г. Системная терапия была выполнима у большинства пациентов, 5/30 (16,7 %) больным были проведены курсы В, 2/5 (40 %) пациентам из данной группы в последующем была выполнена резекция печени, 3/5 (60 %) — трансплантация печени от живого родственного донора. Курсы С в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-4 проводились 23/30 (76,7 %) больным. У 2/30 (6,6 %) пациентов терапия не была выполнена в полном объеме. В 1 наблюдении терапия по

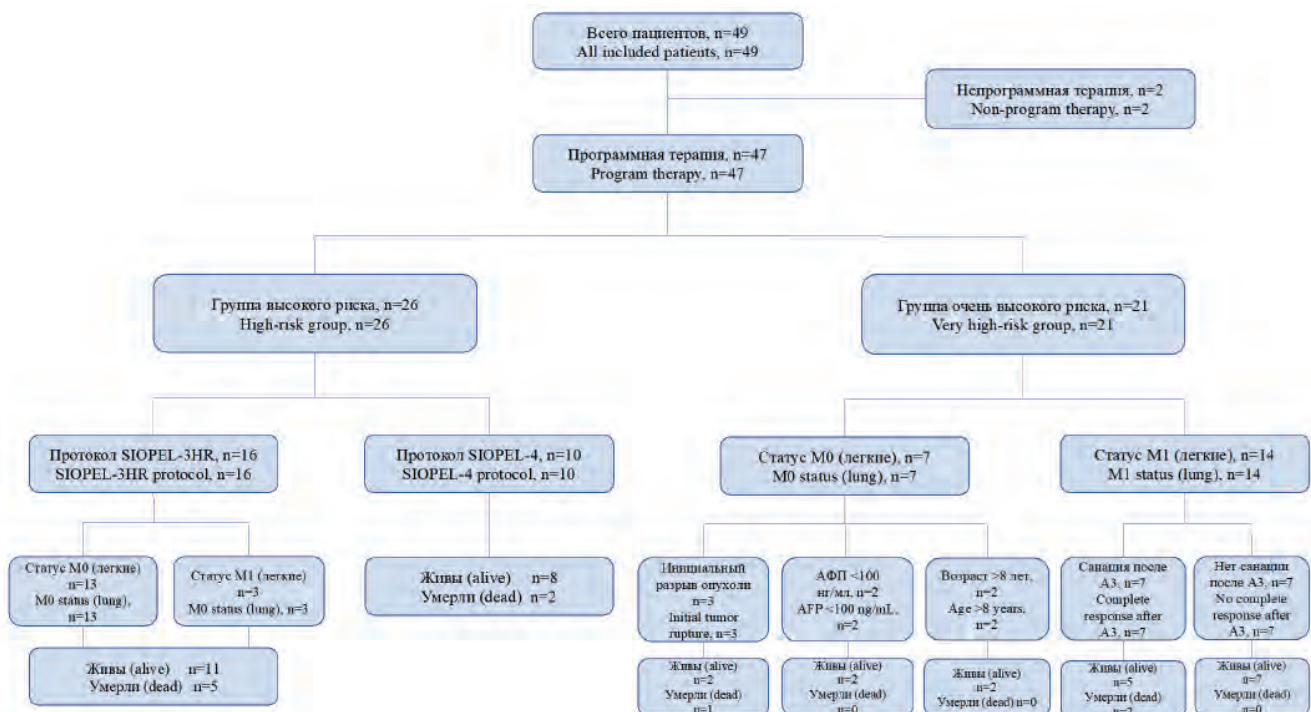


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от группы риска и протокола терапии

Fig. 1. Distribution of patients in the study group depending on the risk group and therapy protocol

протоколу SIOPEL-4 не была завершена по причине развития тяжелой токсичности в виде гастроэнтероколита и еще в 1 случае — ввиду прогрессии заболевания и последующей гибели ребенка. У пациента со стадией по PRETEXT IV ввиду отсутствия родственного донора и постановки в лист ожидания трупного донорства после завершения 4 курсов предписанной терапии дополнительно проведено 4 курса по схеме винкристин/иринотекан.

Хирургический этап лечения после 3 курсов неоадьювантной ХТ (курсы А1, А2 и А3) был проведен 21/30 (70,0 %) пациенту, 7/30 (23,4 %) больным отсроченная операция была выполнена после 4 курсов ХТ, 1/30 (3,3 %) — после 8 курсов ХТ и 1/30 (3,3 %) пациенту отсроченная операция не проводилась по причине прогрессии ГБ.

При выполнении хирургического этапа лечения использовались различные методы проведения отсроченных операций в зависимости от распространенности опухолевого процесса в паренхиме печени. Анализ всей группы пациентов ($n = 47$) показал, что резекция печени была проведена у 32 (68,1 %), трансплантация печени — у 12 (25,5 %) и у 3 (6,4 %) больных отсроченная операция не проводилась по следующим причинам: 2 пациента умерли от прогрессии основного заболевания, 1 ребенок — от инфекционных осложнений на фоне индуцированной аплазии кроветворения.

После проведения отсроченной операции в обязательном порядке выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой краев резекции. Из 44 подвергшихся отсроченной операции пациентов в 41 (93,2 %) случае объем резекции оценивался как R0 (радикальная резекция), у 3 (6,8 %) — как R1 (микроскопически остаточная опухоль). Хирургические осложнения, приведшие к гибели, отмечены в 2/44 (4,5 %) случаях в различные сроки после данного этапа лечения.

В дальнейшем проведен анализ 2 подгрупп пациентов с ГБ: больных с наличием инициальных отдаленных метастазов и детей, которые были подвергнуты трансплантации печени. Как уже отмечалось выше, у 24 (51,1 %) из 47 пациентов исследуемой группы отмечались инициальные отдаленные метастазы, представленные исключительно метастатическим поражением легких. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной когорте составила 24,8 мес (диапазон — 8,8–63,2 мес). Медиана показателя АФП в сыворотке крови с известными точными значениями ($n = 22$) была равна 332 350,9 нг/мл (диапазон — 1627,3–1 998 000 нг/мл). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. Распределение по стадиям PRETEXT: PRETEXT II — 8/24 (33,3 %) больных, PRETEXT III — 8/24 (33,3 %), PRETEXT IV — 8/24 (33,3 %).

В данной когорте пациентов терапия по протоколу SIOPEL-3 HR проводилась 3/24 (12,5 %) пациентам, по протоколу SIOPEL-4 лечение получал 21/24 (87,5 %) ребенок. В рамках рекомендаций протокола

SIOPEL-4 курсы В получили 4/21 (19,0 %) пациента, курсы С — 16/21 (76,2 %), 1/21 (4,8 %) больному курсы В и С не проводились ввиду гибели от прогрессии ГБ на фоне курсов ХТ по схеме А.

Санация метастазов в легких на фоне неоадьювантной ХТ (курсы А1, А2, А3) была достигнута у 11/24 (45,8 %) пациентов, у 13/24 (54,2 %) она достигнута не была. Пяти/13 (38,5 %) больным, не достигшим санации метастазов в легких после неоадьювантной ХТ, дополнительно потребовалось проведение торакотомии/торакоскопии для санации метастатических очагов в легких или оценки наличия жизнеспособных опухолевых клеток в резидуальных очагах, у 5/13 (38,5 %) пациентов санация метастатических очагов в легких достигнута на фоне проведения курсов С. Двум/13 (15,4 %) детям программная терапия не была завершена ввиду прогрессии ГБ, у 1/13 (7,7 %) пациента не было достигнуто санации метастатических очагов в легких после окончания программной терапии, хирургическое удаление очагов не проводилось ввиду их незначительных размеров и глубокого расположения в паренхиме легких. В последующем у данного пациента было отмечено развитие прогрессии ГБ, проведена противорецидивная терапия в объеме 6 курсов по схеме винкристин/иринотекан, достигнут полный ответ, ребенок жив без опухоли.

Хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли, проведено 22/24 (91,6 %) пациентам, включая резекцию печени в 17 (70,8 %) и трансплантацию в 5 (20,8 %) случаях. В 2/24 (8,4 %) наблюдениях отсроченная операция не проводилась ввиду прогрессии основного заболевания на фоне неоадьювантной ХТ.

Также отдельно нами была проанализирована группа пациентов с ГБ, перенесших трансплантацию фрагмента печени, в которую включены 12/47 (25,5 %) пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной группе составила 24,2 мес (диапазон — 10,6–130,6 мес). Медиана показателя АФП в сыворотке крови на момент постановки диагноза с известными точными значениями ($n = 12$) была равна 167 486 нг/мл (диапазон — 1300–1 688 159,4 нг/мл). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. Все пациенты из данной группы имели стадию распространенности опухоли по паренхиме печени PRETEXT IV. Таким образом, мы видим, что основным показанием к проведению трансплантации печени у этих больных являлась стадия PRETEXT IV и, соответственно, отсутствие возможности проведения радикального удаления опухоли. Пять/12 (41,6 %) пациентов имели инициальное метастатическое поражение легких, 5/12 (41,6 %) больным проводилась ПХТ по протоколу SIOPEL-4, 7/12 (58,4 %) — по протоколу SIOPEL-3 HR.

Трансплантация фрагмента печени от родственного донора была выполнена 11/12 (92 %) пациентам, 1/12 (8 %) больному — трансплантация фрагмента печени от трупного донора ввиду отсутствия

родственного. Трансплантация фрагмента печени проводилась пациентам, получавшим терапию по протоколу SIOPEL-4, в следующие сроки: 2 детям после 3 курсов неoadъювантной ХТ по протоколу SIOPEL-4 (курсы А1, А2 и А3), 2 больным после курсов В по протоколу SIOPEL-4. Следует отметить, что 1 пациенту, получившему 4 курса ХТ по протоколу SIOPEL-4 (курсы А1, А2, А3 и В), была вынужденно проведена модификация неoadъювантной ХТ с добавлением 4 курсов по схеме винкристин/иринотекан ввиду отсутствия родственного донора и необходимости продолжения системного контроля над опухолью в период поиска фрагмента печени от трупного донора. Данная схема была выбрана как одна из наиболее эффективных в терапии ГБ с учетом накопления допустимых кумулятивных доз цитостатиков по протоколу SIOPEL-4 [15]. Трансплантация фрагмента печени пациентам, получавшим терапию по протоколу SIOPEL-3 HR, проводилась в следующие сроки: 2 больным после 5 курсов неoadъювантной ПХТ, 2 — после 7 курсов, по 1 пациенту получили 6, 8 и 9 курсов терапии.

Медиана наблюдения за всеми пациентами исследуемой группы составила 39,2 (2,5–129,2) мес. Из 47 детей, включенных в данное исследование, живы 37 (78,7 %), 10 (21,3 %) погибли: 2 пациента — от хирургических осложнений, 1 — от инфекционных осложнений и 7 — от рецидива/прогрессии основного заболевания.

Неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессии отмечены у 14/47 (29,8 %) больных. Рецидивы ГБ зафиксированы у 10/47 (21,3 %) пациентов исследуемой группы. Подавляющее большинство рецидивов имели метастатический характер — 7/10 (70 %), в 2/10 (20 %) случаях отмечался комбинированный рецидив, в 1/10 (10 %) — локальный рецидив. Медиана времени до рецидива от момента первичной постановки диагноза ГБ составила 12,4 (8,4–61,3) мес. Зоны локализации поражения у пациентов с метастатическими рецидивами включали легкие и в 1 случае —

легкие и заднее средостение. У пациентов с комбинированными рецидивами ГБ отмечалось поражение легких и трансплантата печени, а также грудной клетки и брюшной полости (внеоргано расположенные опухолевые узлы).

Прогрессирование ГБ диагностировано у 4/47 (8,5 %) больных. Основное количество составили системные прогрессии ГБ — 3/4 (75 %) пациента, локальная прогрессия отмечена у 1/4 (25 %) ребенка. У 2/4 (50 %) пациентов развитие прогрессии ГБ наблюдалось на фоне проводимой терапии, у 2/4 (50 %) — после окончания специфической терапии, которая не привела к достижению полного ответа.

При анализе всей группы пациентов ($n = 47$) 3-летняя ОВ и БСВ составили $80,1 \pm 6,0$ % и $64,9 \pm 7,1$ % соответственно (рис. 2).

Трехлетняя кумулятивная вероятность смерти от опухоли составила $16,7 \pm 5,8$ %, от других причин — $7,2 \pm 4,0$ % (рис. 3).

В группе пациентов после трансплантации печени ($n = 12$) 3-летняя ОВ и БСВ были равны $73,3 \pm 13,2$ % и $64,2 \pm 14,4$ % соответственно. Причинами неудач в группе больных, перенесших трансплантацию печени, в 3 наблюдениях были рецидивы ГБ (в 2 случаях пациенты погибли) и в 1 наблюдении смерть ребенка произошла в результате хирургических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами с отдаленными метастазами и без метастазов в нашем исследовании выявлено не было: 3-летняя ОВ и БСВ в группе пациентов с отдаленными метастазами составили $76,5 \pm 9,4$ % и $57,1 \pm 10,3$ %; в группе пациентов без метастазов — $77,6 \pm 8,8$ % и $73,0 \pm 9,4$ % соответственно ($p_{ОВ} = 0,919$, $p_{БСВ} = 0,440$; log-rank) (рис. 4).

Обсуждение

Лечение пациентов с ГБ может рассматриваться как модель риск-адаптированного подхода к терапии у детей с солидными злокачественными новообра-

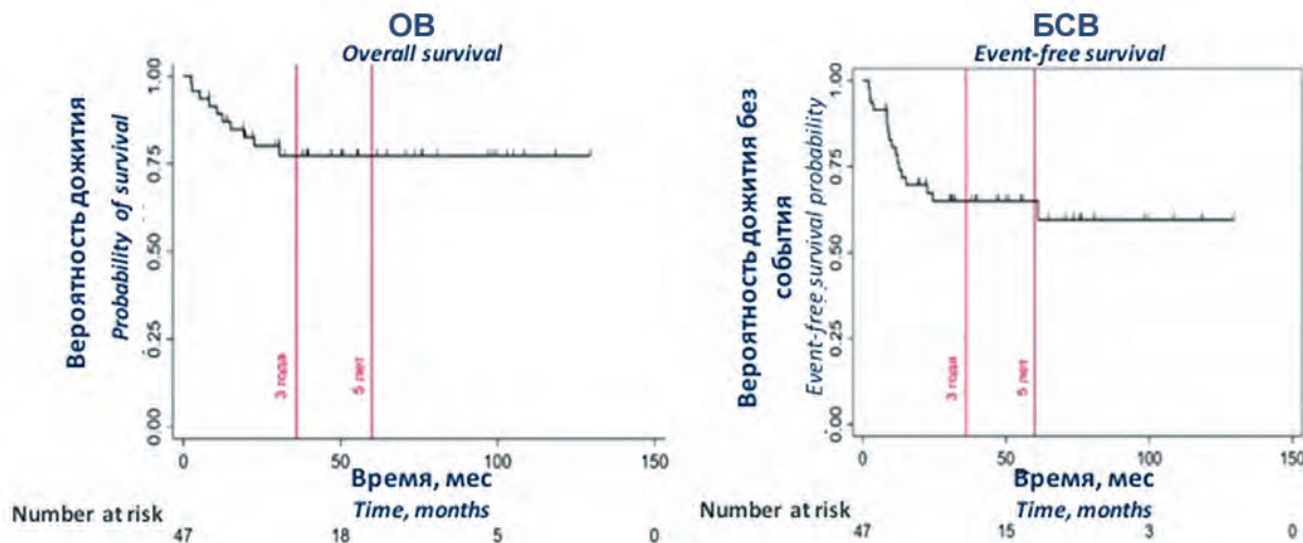


Рис. 2. Показатели ОВ и БСВ пациентов исследуемой группы ($n = 47$)

Fig. 2. OS and EFS of patients in the study group ($n = 47$)

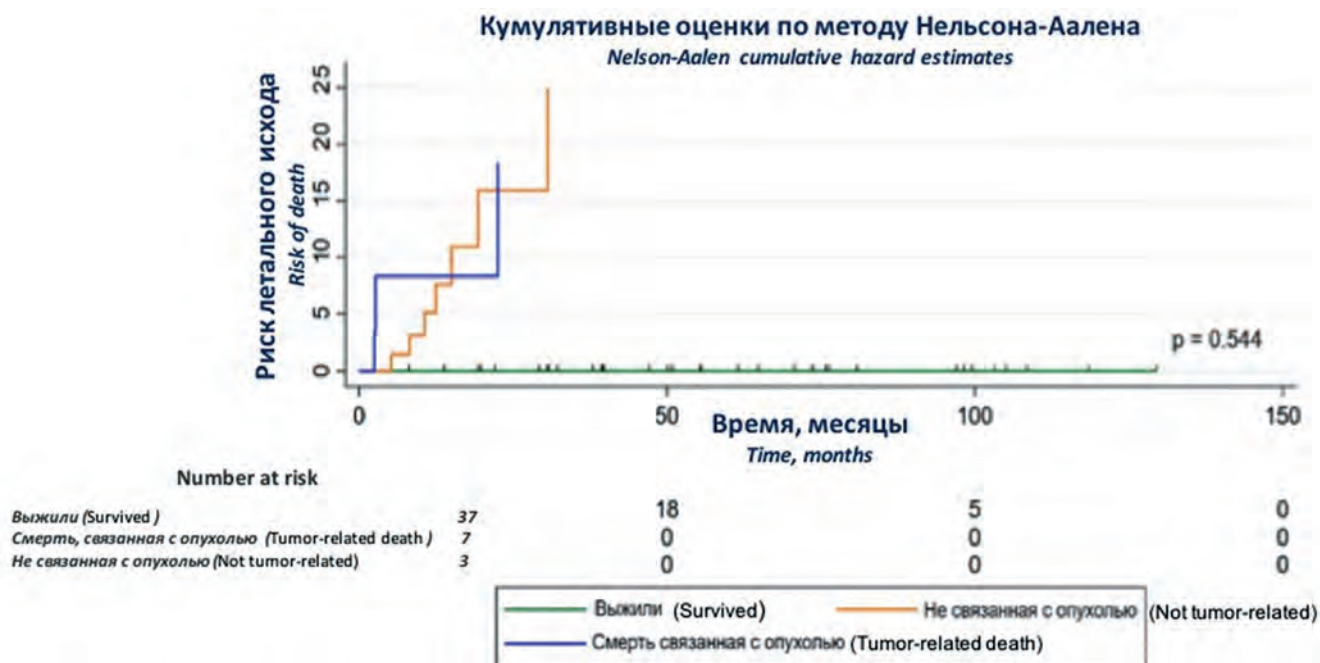


Рис. 3. Показатель 3-летней кумулятивной вероятности смерти от опухоли или других причин

Fig. 3. 3-year cumulative probability of death from tumor or other causes

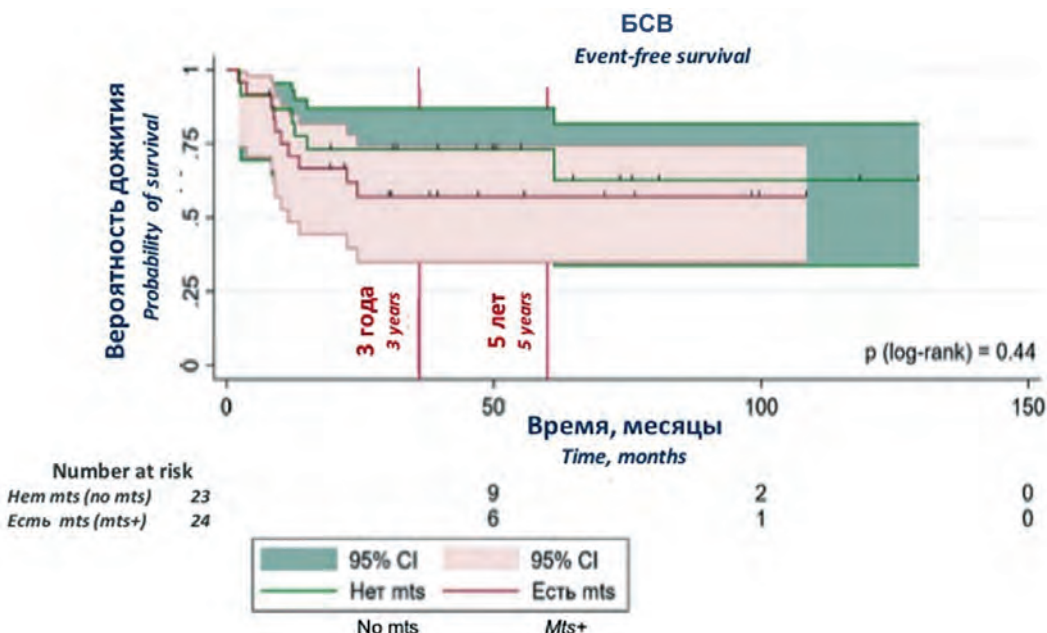


Рис. 4. БСВ пациентов исследуемой группы в зависимости от статуса метастазов

Fig. 4. EFS of patients in the study group depending on the status of metastases

зованиями [1]. Внедрение системы PRETEXT для оценки распространенности опухолевого процесса, основанной в первую очередь на рентгенологических характеристиках опухоли и дополненной показателем АФП, позволило выделить 2 группы риска для дальнейшей оптимизации терапии [5]. В последующем анализ результатов последовательных исследований группы SIOPEL позволил разделить пациентов группы ВР на 2 подгруппы, сформировав таким образом 3 стратификационные группы [1].

Эволюция системной терапии в протоколах группы SIOPEL включала переход от использования

режима PLADO (цисплатин, доксорубин) у всех больных [3] к деэскалации у пациентов группы стандартного риска за счет отказа от доксорубина [16] и, напротив, постепенную эскалацию лечения у больных с наличием неблагоприятных прогностических факторов, включающих изначально нерезектабельную опухоль, значительно вовлекающую крупные магистральные сосуды печени, наличие внепеченочного распространения, в том числе спонтанного разрыва опухоли, наличие региональных и отдаленных метастазов и факторов, свидетельствующих об агрессивной биологии опухоли (низкие показатели АФП).

Интенсификация терапии строилась на добавлении нового активного препарата карбоплатина в исследованиях SIOPEL-2 и SIOPEL-3 HR [6, 7], а также внедрения дозо-компрессионного режима введения цисплатина (еженедельные введения в курсах A1, A2, A3) в протоколе SIOPEL-4 [8].

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов группы ВР, проведенный P. Czauderna et al., продемонстрировал, что интенсификация системной терапии способствовала улучшению результатов лечения, что в первую очередь было отмечено у наименее прогностически благоприятной когорты пациентов с наличием инициальных отдаленных метастазов (таблица) [2]. Таким образом, до настоящего момента дозо-компрессионный режим введения цисплатина, предложенный в протоколе SIOPEL-4, рассматривается как наиболее эффективный.

Параллельно с эволюцией системной терапии развивались хирургические методы лечения ГБ, основанные как на большей доступности трансплантации печени, так и на внедрении расширенных резекций печени [17]. Удельный вес пациентов, которым была проведена трансплантация печени, повысился с 5 % в исследовании SIOPEL-1 до 27 % в исследовании SIOPEL-4 [2].

В настоящей статье проанализированы результаты лечения наиболее крупной в Российской Федерации когорты пациентов с ГБ, не относящейся к группе стандартного риска. Необходимо отметить, что в течение анализируемого временного интервала и по мере появления новых международных данных произошел переход от использования только протокола SIOPEL-4 для всех пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли до дифференцированного подхода с применением протокола SIOPEL-3 HR для пациентов с местно-распространенной нерезектабельной формой заболевания и протокола SIOPEL-4 для пациентов с инициальными метастазами, спонтанным разрывом опухоли и низкими показателями АФП. Данная концепция нашла свое отражение в национальных клинических рекомендациях по лечению ГБ [13].

Демографические характеристики пациентов

в описанной нами когорте, такие как возраст и преобладание мальчиков при распределении по полу, соответствовали данным других исследовательских групп [8]. Два (4,2 %) пациента были включены в группу ВР в связи с низкими показателями АФП, что было сопоставимо с 3 % больных с аналогичными характеристиками опухоли в исследовании SIOPEL-4 [8].

Наличие отдаленных метастазов было выявлено у чуть более 50 % больных, что было несколько ниже, чем в других описанных когортах пациентов группы ВР. Важно отметить, что в момент постановки диагноза ни в одном случае не было документировано поражение региональных лимфатических узлов, а также других зон отдаленного метастазирования, помимо легких.

Терапия по протоколам SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4 была выполнима у большинства пациентов. Тяжелые осложнения лечения были редки и представлены инфекционными осложнениями в одном случае, повлекшими гибель ребенка первого года жизни, а в другом — невозможностью проведения предписанной адъювантной терапии. Выполнимость протокола SIOPEL-4 в реальной клинической практике была продемонстрирована и другими исследовательскими группами [18].

Прогрессия на фоне проведения системной терапии была отмечена только у 2 (4,2 %) пациентов. В одном случае ребенок поступил с выраженным дефицитом массы тела на фоне задержки в постановке диагноза метастатической формы ГБ, а в другом наблюдении отмечено формирование химиорезистентности на фоне пролонгации ПХТ, что было связано с невозможностью проведения трансплантации печени из-за тяжелой сопутствующей патологии. Указанные случаи подчеркивают то, что в наше исследование были включены все пациенты с ГБ, получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, независимо от инициального статуса и характеристик опухоли. Данный факт необходимо учитывать при интерпретации результатов лечения и сравнительного анализа с данными других исследований, посвященных ГБ группы ВР. В частности, проспективные клинические исследования требуют соответствия инициальных характеристик пациентов критериям включения. Недавний

Результаты лечения пациентов группы ВР в исследованиях SIOPEL [2, с дополнениями]

Treatment outcomes of HR patients in the SIOPEL trials [2, with additions]

Показатель Parameter	SIOPEL-1	SIOPEL-2	SIOPEL-3	SIOPEL-4	Собственные данные Own data
Частота ответа Response rate	78 %	76 %	77,5 %	97 %	95,7 %
Частота проведения R0-резекции Frequency of R0-resection	58 %	66 %	69 %	87 %	87,2 %
Трехлетняя БСВ 3-year EFS	45 %	47 %	65 %	80 %	64,9 %
Трехлетняя ОВ 3-year OS	57 %	52 %	73 %	82 %	80,1 %
БСВ у пациентов с отдаленными метастазами EFS in patients with distant metastases	28 %	44 %	56 %	80 %	57,1 %
БСВ у пациентов с PRETEXT IV EFS in patients with PRETEXT IV	46 %	61 %	68 %	81 %	54,2 %

анализ, проведенный Детской онкологической группой США (Children's Oncology Group, COG), показал, что основными причинами исключения пациентов из клинического исследования АНЕР1531 являлись органная патология, в первую очередь дыхательная недостаточность, а также сопутствующая патология, в том числе влияющая на общее состояния больных [19].

Указанные выше особенности могли бы объяснить несколько меньшие показатели ОВ и БСВ в нашем исследовании по сравнению с результатами проспективных клинических исследований (см. таблицу). Тем не менее необходимо подчеркнуть, что результаты внедрения протоколов группы SIOPEL в реальную клиническую практику в других странах, в частности в Индии, демонстрируют худшие показатели выживаемости [20] по сравнению с российской когортой. Так, в исследовании S. Srinivasan et al. 3-летняя БСВ и ОВ у пациентов с группы ВР с ГБ составили 56 % и 66 % соответственно [20]. Одним из объяснений данного факта является большая доступность трансплантации печени в России, а также отсутствие отказов от терапии. Так, в описанной нами когорте пациентов трансплантация печени была проведена у 25,5 %, что сопоставимо с данными развитых зарубежных стран [8]. В большинстве наблюдений выполнялась трансплантация от живого родственного донора, лишь в 1 случае использовалась трупная печень, при этом ребенку потребовалась пролонгация системной терапии вне рекомендаций протокола в ожидании проведения хирургического вмешательства. Следует отметить, что в научной литературе обсуждается проведение расширенных резекций печени у пациентов с распространенными стадиями по системе PRETEXT как альтернатива трансплантации донорского органа [21, 22]. Важным является то, что планирование хирургического лечения, включая применение трансплантации печени, должно осуществляться в момент постановки диагноза с обязательным привлечением хирурга, специализирующегося на гепатобилиарной хирургии, и/или специалистов отделения трансплантации печени.

Больные с отдаленными метастазами характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом. В нашей когорте пациентов показатели ОВ и БСВ составили 76,5 % и 57,1 % соответственно, что было ниже, чем в исследованиях SIOPEL, но выше, чем в ряде опубликованных независимых работ [20]. Ответ на неoadьювантную терапию является значимым прогностическим фактором [23]. Полная санация метастатических очагов оказывает положительное влияние на показатели ОВ и БСВ, при этом санация легочных метастазов может быть достигнута как при проведении только системной терапии, так и при дополнительной метастазэктомии резидуальных очагов в легких. Выполнение метастазэктомий позволило ряду пациентов нашей группы, имеющих показания к проведению трансплантации, выполнить данное хирургическое вмешательство после санации экстра-

печеночных проявлений заболевания. Достижение полного ответа при ГБ рассматривается как важный благоприятный прогностический фактор [23, 24]. Так, авторы из госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США) подчеркивают, что долгосрочная выживаемость может быть достигнута даже у пациентов с множественными отдаленными метастазами при условии сочетания адекватной системной терапии и иногда повторных метастазэктомий [24].

Необходимо отметить, что спектр препаратов, используемых при системной терапии ГБ группы ВР, достаточно ограничен. За последние годы единственной новой комбинацией классических цитостатических препаратов, продемонстрировавшей свою эффективность, стало сочетание винкристина и иринотекана [15]. Попытки улучшения прогноза путем эскалации доз препаратов не увенчались успехом, это было продемонстрировано и для высоких доз циклофосфида у пациентов с рецидивами заболевания [25], и при проведении высокодозной терапии, в том числе инкорпорированной в первую линию лечения [26, 27]. Добавление к комбинации винкристина и иринотекана препарата темсиrolimus, являющегося mTOR-ингибитором, у пациентов группы ВР в режиме «терапевтического окна» также не продемонстрировало увеличения частоты объективных ответов [28].

Дальнейшее улучшение результатов терапии пациентов с ГБ основано на улучшении стратификации на группы риска, поиске оптимальных комбинаций цитостатических препаратов в зависимости от сочетания прогностических факторов, а также лучшего понимания биологических механизмов, лежащих в основе развития ГБ, с возможностью последующего инкорпорирования молекулярных данных в схемы стратификации [29]. Проведенный анализ когорты пациентов, включенных в объединенную базу данных CHIC (Children's Hepatic tumors International Collaboration), основанную на данных 4 международных и национальных исследовательских групп, позволил сформировать новую стратификацию на группы риска, в рамках которой выделяют 4 группы риска, 2 из которых можно отнести к пациентам ВР [12]. В рамках данной классификации возраст, аннотирующие факторы и уровень АФП являются стратификационными критериями. Ряд элементов данной системы стратификации, в частности возраст 8 лет и старше, были использованы для выбора терапии пациентам, описанным в настоящем анализе.

Новая система стратификации используется в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании PHITT (Pediatric Hepatic International Tumour Trial) [30]. У пациентов группы промежуточного риска проводится рандомизация на 3 режима системной терапии, включающих схему протокола SIOPEL-3 HR, монотерапию высокими дозами цисплатина и режим COG (винкристин, цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин). В группе ВР больные, достигшие полной санации легочных метастазов на

курсах A1, A2, A3, продолжают лечение с использованием модифицированных курсов С (доза карбоплатина 500 мг/м²). У пациентов с сохранением резидуальных метастазов предусмотрена рандомизация на 2 исследовательских режима: карбоплатин + доксорубин, карбоплатин + этопозид или карбоплатин + доксорубин, винкристин + иринотекан (суммарно 6 курсов) [30]. Результаты РНИТТ позволят в будущем сформировать новые стандарты терапии для пациентов с ГБ.

Важно подчеркнуть, что за последние годы появились данные, которые потребуют внесения изменений в систему стратификации на группы риска СНИС. В частности, ретроспективный анализ пациентов, включенных в базу данных СНИС, характеризующихся низкими значениями АФП, показал, что после исключения больных со злокачественной рабдоидной опухолью прогноз при подтвержденном диагнозе ГБ и значениях АФП < 100 нг/мл не ухудшался [31]. Таким образом, полученные данные позволяют уменьшить объем терапии у незначительной подгруппы пациентов с ГБ и, следовательно, снизить риск развития отдаленных последствий терапии. Аналогичные данные об отсутствии негативного влияния на прогноз были получены в проспективном исследовании АНЕР в отношении мелкоклеточного недифференцированного варианта ГБ [32].

Выводы

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты лечения пациентов с ГБ группы ВР свидетельствуют о выполнимости и эффективности протоколов SIOPEL в российской популяции пациентов.

В настоящее время данные схемы терапии также включены в клинические рекомендации по лечению ГБ, утвержденные Минздравом России в 2020 г. (пересмотр в 2024 г.), и рассматриваются в качестве стандарта терапии в Российской Федерации [13].

Необходимо подчеркнуть, что важнейшим компонентом поддержания результатов лечения пациентов с ГБ группы ВР является активное мультицентровое взаимодействие и проспективное планирование локального контроля, включая трансплантацию печени.

Дальнейшая оптимизация терапии данной группы пациентов в нашей стране связана с переходом на систему стратификации СНИС и будущей модификацией терапии на основании результатов исследования РНИТТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aronson D.C., Czauderna P., Maibach R., Perilongo G., Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):201–7. doi: 10.4103/0971-9261.142001.
2. Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(1):19–28. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.
3. Brown J., Perilongo G., Shafford E., Keeling J., Pritchard J., Brock P., Dicks-Mireaux C., Phillips A., Vos A., Plaschkes J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma -- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* 2000;36(11):1418–25. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00074-5.
4. De Ioris M., Brugieres L., Zimmermann A., Keeling J., Brock P., Maibach R., Pritchard J., Shafford L., Zsiros J., Czauderna P., Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):545–50. doi: 10.1016/j.ejca.2007.11.022.
5. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., Mackinlay G., Maibach R., McHugh K., Olsen O.E., Otte J.B., Pariente D., Plaschkes J., Childs M., Perilongo G.; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007;37(2):123–32; quiz 249–50. doi: 10.1007/s00247-006-0361-5.
6. Perilongo G., Shafford E., Maibach R., Aronson D., Brugieres L., Brock P., Childs M., Czauderna P., MacKinlay G., Otte J.B., Pritchard J., Rondelli R., Scopinaro M., Staalman C., Plaschkes J.; International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):411–21. doi: 10.1016/j.ejca.2003.06.003.
7. Zsiros J., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Czauderna P., Roebuck D., Childs M., Zimmermann A., Laithier V., Otte J.B., de Camargo B., MacKinlay G., Scopinaro M., Aronson D., Plaschkes J., Perilongo G. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3 HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584–90. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4857.
8. Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., Childs M., Pariente D., Laithier V., Otte J.B., Branchereau S., Aronson D., Rangaswami A., Ronghe M., Casanova M., Sullivan M., Morland B., Czauderna P., Perilongo G.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):834–42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9.
9. Моисеенко Р.А., Ахаладзе Д.Г., Филин А.В., Ким Э.Ф., Рабаев Г.С., Феоктистова Е.В., Меркулов Н.Н., Метелин А.В., Терещенко Г.В., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(4):31–44. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44. [Moiseenko R.A., Akhaladze D.G., Filin A.V., Kim E.F., Rabaev G.S., Feoktistova E.V., Merkulov N.N., Metelin A.V., Tereshchenko G.V., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu. Effectiveness of cisplatin monotherapy in standard-risk hepatoblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(4):31–44. (In Russ.).]
10. Vokuhl C., Oyen F., Häberle B., von Schweinitz D., Schneppenheim R., Leuschner I. Small cell undifferentiated (SCUD) hepatoblastomas: All malignant rhabdoid tumors? *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(12):925–31. doi: 10.1002/gcc.22390.

11. Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., Miyazaki O., Weldon C.B., Morland B. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol.* 2018;48(4):536–54. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z.
12. Meyers R.L., Maibach R., Hiyama E., Häberle B., Krailo M., Rangaswami A., Aronson D.C., Malogolowkin M.H., Perilongo G., von Schweinitz D., Ansari M., Lopez-Terrada D., Tanaka Y., Alaggio R., Leuschner I., Hishiki T., Schmid I., Watanabe K., Yoshimura K., Feng Y., Rinaldi E., Saraceno D., Derosa M., Czauderna P. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):122–31. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.
13. Национальные клинические рекомендации. Гепатобластома. Версия 2024 г. [Электронный ресурс]: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/68_2. [National clinical guidelines. Hepatoblastoma. Version 2024. [Electronic resource]: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/68_2. (In Russ.)].
14. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014;(4):78–89. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-4-78-89. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Filin A.V., Moiseenko R.A., Tereshchenko G.V., Feoktistova E.V., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R. Long-term Follow Up of Patients with Hepatoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2014;(4):78–89. (In Russ.)].
15. Katzenstein H.M., Furman W.L., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., McCarville M.B., Towbin A.J., Tiao G.M., Finegold M.J., Ranganathan S., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. *Cancer.* 2017;123(12):2360–7. doi: 10.1002/cncr.30591.
16. Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., de Camargo B., Zsiros J., Roebuck D., Zimmermann A., Aronson D., Childs M., Widing E., Laithier V., Plaschkes J., Pritchard J., Scopinaro M., MacKinlay G., Czauderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1662–70. doi: 10.1056/NEJMoa0810613.
17. Riehle K.J., Vasudevan S.A., Bondoc A., Cuenca A.G., Garnier H., Kastenberger Z., Roach J., Weldon C.B., Karpelowsky J., Hishiki T., Tiao G. Surgical management of liver tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2024:e31155. doi: 10.1002/pbc.31155.
18. Watanabe K., Mori M., Hishiki T., Yokoi A., Ida K., Yano M., Fujimura J., Nogami Y., Iehara H., Hoshino K., Inoue T., Tanaka Y., Miyazaki O., Takimoto T., Yoshimura K., Hiyama E. Feasibility of dose-dense cisplatin-based chemotherapy in Japanese children with high-risk hepatoblastoma: Analysis of the JPLT3-H pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(2):e29389. doi: 10.1002/pbc.29389.
19. Trobaugh-Lotrario A.D., O'Neill A.F., Belmonte K.A., Malogolowkin M.H., Tiao G.M., Geller J.I. Characteristics of patients with liver tumors deemed ineligible for enrollment on Children's Oncology Group trial AHEP1531: An opportunity to expand inclusion criteria and improve outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(1):e31389. doi: 10.1002/pbc.31389.
20. Srinivasan S., Prasad M., Parambil B.C., Shrima A., Gollamudi V.R.M., Subramani V., Ramadwar M., Khanna N., Baheti A.D., Gala K., Patil V., Laskar S., Qureshi S., Chinnaswamy G. Treatment outcomes and prognostic factors in children with hepatoblastoma using a risk-stratified approach. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(7):e30302. doi: 10.1002/pbc.30302.
21. Fuchs J., Cavdar S., Blumenstock G., Ebinger M., Schäfer J.F., Sipos B., Warmann S.W. POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. *Ann Surg.* 2017;266(2):318–23. doi: 10.1097/SLA.0000000000001936.
22. Fuchs J., Rabaux-Eygassier L., Ruping F., Kessler M., Günther P., Hoffmann K., Czigan Z., Michalski C., Hery G., Mehrabi A., Branchereau S. Reappraisal of liver resection as an alternative to transplantation in locally advanced hepatoblastoma: A systematic review and analysis of pooled individual patient data. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(12):e31339. doi: 10.1002/pbc.31339.
23. Hishiki T., Watanabe K., Ida K., Hoshino K., Iehara T., Aoki Y., Kazama T., Kihira K., Takama Y., Taguchi T., Fujimura J., Honda S., Matsumoto K., Mori M., Yano M., Yokoi A., Tanaka Y., Fuji H., Miyazaki O., Yoshimura K., Takimoto T., Hiyama E. The role of pulmonary metastasectomy for hepatoblastoma in children with metastasis at diagnosis: Results from the JPLT-2 study. *J Pediatr Surg.* 2017;52(12):2051–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.031.
24. Abramson Z., Mansfield S.A., Abdelhafeez H., Davidoff A.M., Gosain A., Gartrell J.A., Furman W.L., Langham M.R. Jr. Aggressive Pursuit of No Evidence of Disease Status in Hepatoblastoma Improves Survival: An Observational Study. *J Pediatr Surg.* 2023;58(6):1081–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.02.022.
25. Cacciavillano W.D., Brugières L., Childs M., Shafford E., Brock P., Pritchard J., Maibach R., Scopinaro M., Perilongo G. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2274–9. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.042.
26. Karski E.E., Dvorak C.C., Leung W., Miller W., Shaw P.J., Qayed M., Katsanis E., Feusner J.H. Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):362–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000130.
27. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz D.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr.* 2019;231(6):283–90. doi: 10.1055/a-1014-3250.
28. Thompson P.A., Malogolowkin M.H., Furman W.L., Piao J., Krailo M.D., Chung N., Brock L., Towbin A.J., McCarville E.B., Finegold M.J., Ranganathan S., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Tiao G.M., Weldon C.B., O'Neill A.F., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L., Katzenstein H.M. Vincristine/irinotecan/temsirolimus upfront window treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 Study Committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(7):e30365. doi: 10.1002/pbc.30365.
29. O'Neill A.F., Meyers R.L., Katzenstein H.M., Geller J.I., Tiao G.M., López-Terrada D., Malogolowkin M.; Liver Tumor Committee. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Liver tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30576. doi: 10.1002/pbc.30576.
30. Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *ClinicalTrials.gov* ID: NCT03017326.
31. Trobaugh-Lotrario A.D., Maibach R., Aronson D.C., Rangaswami A., Häberle B., O'Neill A.F., Schmid I., Ansari M., Hishiki T., Ranganathan S., Alaggio R., de Krijger R.R., Tanaka Y., Cho S.J., Vokuhl C., Maxwell R., Krailo M., Hiyama E., Czauderna P., Finegold M., Feusner J.H., Malogolowkin M.H., Meyers R.L., Lopez-Terrada D. Outcomes of Patients Treated for Hepatoblastoma with Low Alpha-Fetoprotein and/or Small Cell Undifferentiated Histology: A Report from the Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC). *Cancers (Basel).* 2023;15(2):467. doi: 10.3390/cancers15020467.
32. Trobaugh-Lotrario A., Katzenstein H.M., Ranganathan S., Lopez-Terrada D., Krailo M.D., Piao J., Chung N., Randazzo J., Malogolowkin M.H., Furman W.L., McCarville E.B., Towbin A.J., Tiao G.M., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Feusner J., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L., O'Neill A.F., Finegold M.J. Small Cell Undifferentiated Histology Does Not Adversely Affect Outcome in Hepatoblastoma: A Report From the Children's Oncology Group (COG) AHEP0731 Study Committee. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):459–67. doi: 10.1200/JCO.21.00803.

Трансфузии патоген-редуцированных компонентов донорской крови реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.Б. Кумукова^{1–3}, Н.Н. Старостин¹, Э.А. Мамедов², П.Е. Трахтман^{1,3}

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 108814, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

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

Контактные данные: Ирина Борисовна Кумукова irina_kumukova@mail.ru

Введение. Технологии редукции патогенов (ТРП) в компонентах донорской крови стали новым этапом в обеспечении инфекционной и иммунной безопасности трансфузий. Однако общеизвестным фактом является то, что применение ТРП негативно сказывается на качестве компонентов донорской крови и нередко снижает лабораторную эффективность трансфузий.

Цель данного ретроспективного анализа — представление результатов применения патоген-редуцированных компонентов донорской крови в сравнении со стандартной трансфузионной практикой у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы. Проанализированы результаты трансфузий реципиентам аллогенной ТГСК, выполненной в 2018–2022 гг. Представлены результаты трансфузий 1901 эритроцитных взвесей (1848 гамма-облученных и 53 патоген-редуцированных), 8192 концентратов тромбоцитов, полученных методом афереза (гамма-облученных — 7654, патоген-редуцированных — 538) донорской плазмы (свежезамороженной (СЗП) — 1381, патоген-редуцированной — 169).

Результаты. Оцененная лабораторная эффективность трансфузии патоген-редуцированной эритроцитной взвеси не уступала таковой гамма-облученной эритроцитной взвеси. Концентраты тромбоцитов, подвергавшиеся патоген-редукции, а также заготовленные с применением добавочного раствора, демонстрировали наименьшие результаты посттрансфузионного прироста по сравнению с гамма-облученными концентратами тромбоцитов. Плазма, обработанная методом редукции патогенов, предоставляла меньший прирост концентрации фибриногена, остальные показатели гемостаза корректировались сопоставимо со СЗП.

Выводы. Клиническое использование патоген-редуцированных компонентов донорской крови является эффективной трансфузионной практикой, однако нуждается в дальнейших совершенствованиях ТРП.

Ключевые слова: трансфузии, патоген-редуцированные компоненты крови, методы инактивации патогенов, инфекционная безопасность трансфузий, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кумукова И.Б., Старостин Н.Н., Мамедов Э.А., Трахтман П.Е. Трансфузии патоген-редуцированных компонентов донорской крови реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):54–62.

Информация об авторах

И.Б. Кумукова: к.м.н., научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, заведующая отделением трансфузиологии ММКЦ «Коммунарка», доцент кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Н.Н. Старостин: врач-трансфузиолог отделения трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolai.starostin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1219-8654>

Э.А. Мамедов: врач-трансфузиолог отделения трансфузиологии ММКЦ «Коммунарка», e-mail: Eltun.m@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2035-999X>

П.Е. Трахтман: д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: traktman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Вклад авторов

И.Б. Кумукова: анализ литературных данных, анализ полученных данных, обработка данных, статистический анализ, написание текста статьи

Н.Н. Старостин, Э.А. Мамедов: сбор и анализ клинических данных

П.Е. Трахтман: руководитель проекта, разработка концепции исследования, научный анализ публикации

Transfusions of pathogen-reduced components of donor blood to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

I.B. Kumukova¹⁻³, N.N. Starostin¹, E.A. Mamedov², P.E. Trakhtman^{1,3}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²"Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center" of the Department of Health in Moscow"; 8 Sosensky Stan St., Kommunarka, Moscow, 108814, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Pathogen reduction technologies (PRT) in donor blood components have become a new milestone in ensuring the safety of transfusions. However, it is widely acknowledged that the use of PRT can compromise the quality of blood components and potentially diminish the efficiency of transfusion.

The purpose of this retrospective analysis is the presentation of the results of the use of pathogenic-reduced components of donor blood in comparison with standard transfusion practice in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients.

Materials and methods. An analysis was conducted of the results of transfusions to recipients of allogeneic HSCT performed in 2018–2022. We presented results of 1901 red blood cell transfusions (1848 of which were gamma-irradiated and 53 were pathogen-reduced), 8192 platelet concentrates transfusions (7654 of which were gamma-irradiated and 538 were pathogen-reduced) and donor plasma transfusions (freshly frozen plasma (FFP) — 1381, pathogen-reduced — 169).

Results. The estimated laboratory efficiency of the transfusion of pathogen-reduced red blood cells was comparable to that of gamma-irradiated. Platelet concentrates subjected to pathogen reduction, as well as those prepared using an additional solution, demonstrated the lowest results of post-transfusion increase compared to gamma-irradiated platelet concentrates. Plasma processed using the pathogen reduction method resulted in a smaller increase in fibrinogen concentration. All other hemostasis indices were comparable to those of FFP.

Conclusion. The clinical use of pathogen-reduced donor blood components is an effective transfusion practice, but further improvements in TRP are needed.

Key words: transfusions, pathogen-reduced blood products, pathogen inactivation methods, infectious safety of transfusions, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kumukova I.B., Starostin N.N., Mamedov E.A., Trakhtman P.E. Transfusions of pathogen-reduced components of donor blood to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):54–62.

Information about the authors

I.B. Kumukova: Cand. of Sci. (Med.), Researcher at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Head of the Transfusion Department of the Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health in Moscow, Docent of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: Irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

N.N. Starostin: Transfusiology Department of the Harvesting and Processing of Hemopoietic Stem Cells at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolai.starostin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1219-8654>

E.A. Mamedov: Transfusiology Department of the Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health in Moscow, e-mail: eltun.m@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2035-999X>

P.E. Trakhtman: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Transfusiology Department of the Harvesting and Processing of Hemopoietic Stem Cells at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: trakhtman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Authors' contributions

I.B. Kumukova: analysis of literature data, analysis of the data obtained, data processing, statistical analysis, writing the text of the article

N.N. Starostin, E.A. Mamedov: collection and analysis of clinical data

P.E. Trakhtman: project manager, development of the research concept, scientific analysis of the publication

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

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

Введение

В последние десятилетия активно внедряются различные технологии редукции патогенов (ТРП), направленные на обеспечение инфекционной и иммунологической безопасности компонентов донорской крови. ТРП перекрывают существующие слабые стороны профилактики гемотрансмиссивных инфекций и снижают частоту побочных реакций, вызванных трансфузией лейкоцитов донора [1].

Согласно имеющимся литературным данным, ТРП обеспечивают эффективную инактивацию патогенов [2, 3] и лейкоцитов [4, 5], являются токсикологически безопасными [6] и сохраняют приемлемое качество

компонентов крови [7–11] после обработки. Проведенные исследования результатов трансфузий [12–14] не обнаружили угроз безопасности, связанных с ТРП, для реципиентов. Благодаря эффективной инактивации лимфоцитов донора, ТРП обеспечивают профилактику посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» и безопасны с иммунологической точки зрения для реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [15–17]. Согласно разработанным экономическим моделям, материальные затраты, связанные с внедрением ТРП, оправдываются отношением затрат к выгодам [18].

Имеющиеся данные различных зарубежных исследований демонстрируют хороший потенциал для клинического использования патоген-редуцированных компонентов крови [7–17].

Однако воздействие ТРП, как и любого дополнительного метода обработки (облучение ионизирующим излучением, отмывание, криоконсервация и др.), оказывает негативное влияние на компоненты донорской крови, что подтверждается лабораторно, но далеко не всегда приводит к клиническим последствиям [13, 19–21].

В нашей рутинной клинической практике патоген-редукция для донорской плазмы применяется в целях досрочного получения ее из карантина. Патоген-редукция концентратов тромбоцитов проводится в части заготовленных компонентов по экономическим соображениям. Патоген-редуцированная эритроцитная взвесь заготавливается для пациентов, нуждающихся в профилактике трансфузионной передачи цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) [22].

Цель данного ретроспективного анализа — представление результатов применения патоген-редуцированных компонентов крови в сравнении со стандартной трансфузионной практикой у реципиентов аллогенной ТГСК.

Материалы и методы

В анализ включены трансфузии, которые выполнялись реципиентам первой аллогенной ТГСК, проведенной в 2018–2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Пациенты со злокачественными заболеваниями включались в исследование только в стадии ремиссии. Период наблюдения за трансфузионной терапией пациентов составлял 365 дней от даты ТГСК. К факторам, ограничивающим период наблюдения за больными, относились отсутствие приживления, отторжение, рецидив или прогрессия основного заболевания, впервые выявленное онкологическое заболевание, выписка пациента из учреждения, смерть. Пациенты, чей период наблюдения составил менее 30 дней, также исключались из анализа. Характеристики больных, включенных в анализ трансфузий, представлены в табл. 1.

Компоненты донорской крови, которые применялись для трансфузий, также были заготовлены в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для обеспечения сопоставимости при сравнении в анализ включены следующие виды компонентов крови:

- эритроцитная взвесь (ЭВ), полученная из дозы крови, лейкофилтрованная. Группы сравнения: ЭВ гамма-облученная (ЭВ-ГО) и ЭВ патоген-редуцированная (ЭВ-ПР);
- концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза (КТ). Группы сравнения: КТ гамма-облученный (КТ-ГО); КТ гамма-облученный в добавочном растворе (КТ-ГОдоб); КТ патоген-редуцированный (КТ-ПР); КТ патоген-редуцированный в добавочном растворе (КТ-ПРдоб);

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в анализ
Table 1. The characteristics of patients included in the analysis

Показатели и число пациентов Indicators and number of patients
Общее число пациентов — 558 The total number of patients is 558
Возраст пациентов — 7,9 года (медиана — 0,1–18 лет) The age of patients is 7.9 years (median - 0.1–18 years)
Масса тела — 25 кг (медиана — 5–97 кг) Body weight — 25 kg (median — 5–97 kg)
Гендерная структура: мужской пол — 352, женский пол — 206 Gender structure: male — 352, female — 206
Диагнозы/diagnoses:
- острые лейкозы/acute leukemia — 246
- первичные иммунодефициты/primary immunodeficiency — 153
- апластические анемии/aplastic anemia — 113
- лимфомы/lymphomas — 18
- миелодиспластический синдром/myelodysplastic syndrome — 8
- хронические лейкозы/chronic leukemia — 8
- β-талассемия/β-thalassemia — 8
- солидная онкология/solid oncology — 3
- нарушение обмена веществ/metabolic disorder — 1
Вид трансплантата/type of transplant:
- костный мозг/bone marrow — 122
- периферические стволовые клетки крови/ peripheral stem cells of blood — 434
- пуповинная кровь/umbilical blood — 2
Наличие АВ0-несовместимости между донором и реципиентом/ the presence of AB0-squint between the donor and the recipient:
- нет/no — 279
- малая/small — 122
- большая/big — 119
- двусторонняя/divisial — 38

- плазма полученная из дозы крови, лейкофилтрованная, использованная для коррекции гемостаза и плазмафереза. Группы сравнения: свежзамороженная плазма (СЗП) и плазма патоген-редуцированная (П-ПР).

Количество компонентов, включенных в группы сравнения, представлено в табл. 2.

Для оценки лабораторной эффективности проведенных трансфузий были проанализированы показатели периферической крови до и после процедуры:

- при трансфузии эритроцит-содержащих компонентов донорской крови оценивалась концентрация гемоглобина (г/л);
- при трансфузии КТ оценивалась концентрация тромбоцитов в периферической крови (10^9 /л);
- при трансфузии плазмы крови оценивались активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), протромбин по Квику (%), концентрация фибриногена (г/л).

Для обработки компонентов донорской крови, подвергавшихся редукции патогенов, применялась ТРП, основанная на комбинированном действии рибофлавина (в качестве фотосенсибилизатора) и ультрафиолета спектра А (Mirasol PRT, Terumo Caridian BCT, США). Гамма-облучение компонентов донорской крови проводилось на аппарате Gammacell 3000 Elite (Best Theratronics, Канада) в дозе 25 Гр.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Таблица 2. Количество и объем компонентов крови, включенных в группы сравнения

Table 2. Number and volume of blood components included in comparison groups

Компонент донорской крови <i>Donor blood component</i>	Количество трансфузий <i>Number of transfusions</i>	Объем компонентов, л <i>Volume of components, l</i>
ЭВ лейкоредуцированная, облученная <i>Erythrocyte suspension leukoreduced, irradiated</i>	1848	429,565
ЭВ лейкоредуцированная, патоген-инактивированная <i>Erythrocyte suspension leukoreduced, pathogen-inactivated</i>	53	7,44
КТ, лейкоредуцированный, облученный <i>Platelet concentrate, apheresis, leukoreduced, irradiated</i>	4697	626,162
КТ, лейкоредуцированный в добавочном растворе, облученный <i>Platelet concentrate obtained by apheresis, leukoreduced in additive solution, irradiated</i>	2957	442,955
КТ, лейкоредуцированный, патоген-редуцированный <i>Platelet concentrate, apheresis, leukoreduced, pathogen-reduced</i>	343	48,818
КТ, лейкоредуцированный, ПРдоб <i>Platelet concentrate, apheresis, leukoreduced, pathogen-reduced in additive solution</i>	195	27,48
СЗП, карантинизированная <i>Fresh frozen plasma (FFP), quarantined</i>	1381	392,475
Плазма патоген-редуцированная <i>Pathogen-reduced plasma</i>	169	52,455

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых < 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых > 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ме объема перелитой ЭВ при одной трансфузии составляла 280 мл (ИКР – 150–300 мл); Ме концентрации гемоглобина до трансфузии – 78 г/л (ИКР – 75–82 г/л), после трансфузии – 102 г/л (ИКР – 94–109 г/л); Ме прироста концентрации гемоглобина – 23 г/л (ИКР – 16–30 г/л). Показания для трансфузии ЭВ были следующими: анемический синдром – 85,6 %; геморрагический синдром на фоне анемии – 7,5 %; необходимость выполнения афереза (аферез моноклеаров для фотофереза или плазмафереза) у пациентов с анемией – 5,7 %; необходимость выполнения инвазивного/оперативного вмешательства – 1,2 %. ЭВ-ГО и ЭВ-ПР чаще назначались для коррекции анемического синдрома. Различия в назначении к ЭВ-ПР и ЭВ-ГО наблюдались при показа-

ниях «геморагический синдром с анемией» и «перед аферезом/экспузией» (табл. 3). Показания для трансфузии «геморагический синдром с анемией» представляют наличие у пациента активного, различной степени геморрагического синдрома (II степень и выше по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) на фоне анемии, что требовало коррекции концентрации эритроцитов.

Исходная концентрация гемоглобина у пациентов, получавших трансфузии ЭВ-ПР и ЭВ-ГО, не различалась (см. табл. 3). Концентрация гемоглобина после трансфузии и прирост концентрации были достоверно выше у пациентов, получавших трансфузии ЭВ-ПР, при этом перелитый объем за трансфузии был ниже у ЭВ-ПР.

Ме концентрации тромбоцитов в периферической крови пациентов до трансфузии составляла $23 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР – $17\text{--}34 \times 10^9/\text{л}$), а после трансфузии – $43 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР – $29\text{--}63 \times 10^9/\text{л}$), Ме прироста тромбоцитов – $16 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР – $5\text{--}32 \times 10^9/\text{л}$), Ме объема перелитого компонента равнялась 120 мл (ИКР – 100–170 мл). В связи с наличием геморрагического синдрома выполнялись 63 % трансфузий, из них 31 % на фоне геморрагического синдрома III степени и более по классификации ВОЗ. В профилактических целях на фоне тромбоцитопении проведено 32,4 % трансфузий, 3,7 % – перед инвазивным/оперативным вмешательством, 0,8 % – перед аферезом (аферез моноклеаров для фотофереза или плазмафереза). Аналогичным образом было представлено распределение по показаниям в различных группах КТ (табл. 4).

Концентрация тромбоцитов перед трансфузией статистически не различалась только между группами КТ-ПР (см. табл. 4). Однако клинического значения обнаруженные различия в предтрансфузионном уровне, вероятно, не имеют. Посттрансфузионная концентрация тромбоцитов различалась между всеми группами. Наименьшая концентрация тромбоцитов наблюдалась после трансфузии КТ-ПРдоб, несколько выше она была в группе КТ-ПР, еще выше в КТ-ГОдоб и наиболее высокая концентрация отмечена в группе КТ-ГО. Различия в приросте тромбоцитов представ-

Таблица 3. Различия между группами ЭВ-ПР и ЭВ-ГО

Table 3. Differences between the groups of gamma-irradiated erythrocyte suspension and pathogen-reduced erythrocyte suspension

Показатели <i>Indicators</i>	Компонент <i>Component</i>		<i>p</i> *
	<i>ЭВ-ПР</i> <i>pathogen-reduced</i> <i>erythrocyte suspension</i>	<i>ЭВ-ГО</i> <i>gamma-irradiated</i> <i>erythrocyte suspension</i>	
	<i>Me [IQR]</i>		
Концентрация гемоглобина до трансфузии, г/л <i>Hemoglobin concentration before transfusion, g/l</i>	79 [76–85]	78 [75–82]	0,066
Концентрация гемоглобина после трансфузии, г/л <i>Hemoglobin concentration after transfusion, g/l</i>	107 [102–118]	101 [93,75–109]	< 0,001*
Прирост концентрации гемоглобина, г/л <i>Hemoglobin concentration increase, g/l</i>	28 [21–31]	23 [16–30]	0,007*
Объем, мл <i>Volume, ml</i>	100 [100–180]	280 [150–300]	< 0,001*
Показания к трансфузиям <i>Indications for transfusions</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>		
Анемический синдром <i>Anemic syndrome</i>	38 (71,7 %)	1588 (85,9 %)	< 0,001
Геморрагический синдром с анемией <i>Hemorrhagic syndrome with anemia</i>	1 (1,9 %)	141 (7,6 %)	
Перед аферезом/экспфузией <i>Before apheresis/exfusion</i>	13 (24,5 %)	97 (5,2 %)	
Перед инвазивным/оперативным вмешательством <i>Before invasive/surgical intervention</i>	1 (1,9 %)	22 (1,2 %)	

Примечание (здесь и в табл. 4, 5). * – значение p указано только для достоверных различий ($p < 0,05$).

Note (here and in Table 4, 5). * – p-value is indicated only for significant differences ($p < 0.05$).

лены аналогично, только различия между КТ-ГО и КТ-ГОдоб не достигли статистической значимости. Объем КТ-ГОдоб был статистически значимо выше, чем в остальных группах.

Показаниями для назначения донорской плазмы были геморрагический синдром – 66,1 %, гипокоагуляция – 26,5 %, плазмаферез – 6,1 %, необходимость проведения инвазивного/оперативного вмешательства у пациентов с гипокоагуляцией – 1,3 %. Аналогичным было распределение показаний к назначению плазмы между группами СЗП и П-ПР (табл. 5). Ме объема компонента составила 290 мл (ИКР – 270–300 мл), Ме объема трансфузии – 290 мл (ИКР – 280–330 мл). Ме показателей гемостаза до трансфузии: концентрация фибриногена – 1,66 г/л (ИКР – 1,18–2,34 г/л), АЧТВ – 33,1 с (ИКР – 29,7–41,5 с), протромбин по Квику – 68 % (ИКР – 49–85 %). Ме показателей гемостаза после трансфузии: концентрация фибриногена – 1,72 г/л (ИКР – 1,3–2,34 г/л), АЧТВ – 33,5 с (ИКР – 29,5–40,6 с), протромбин по Квику – 70 % (ИКР – 53,5–86 %). Ме изменений показателей гемостаза: прирост концентрации фибриногена – 0,07 г/л (–0,13–0,32 г/л), прирост протромбина по Квику – 1 % (–5–7 %), укорочение АЧТВ – 0,4 с (–1,8–2,9 с).

Показатели гемостаза до и после трансфузии между группами СЗП и П-ПР не различались (см. табл. 5). Достоверные различия были выявлены только в приросте концентрации фибриногена в пользу СЗП, однако, несмотря на статистическую значимость различий, клинического значения они не имеют. Объем П-ПР был достоверно выше, что объясняется добавлением фотосенсибилизатора (35 мл) в процессе патоген-редукции.

Обсуждение

Применение в производственной цепи дополнительных методов обработки, таких как облучение и редукция патогенов, усиливают повреждение компонентов крови [9, 13, 19–21]. Однако необходимо отметить, что в течение срока годности качество патоген-редуцированных компонентов донорской крови сохраняется на хорошем уровне и удовлетворяет всем европейским [23] и российским [24] критериям качества.

Трансфузии ЭВ-ПР являются «адресными» – применяются для пациентов, нуждающихся в профилактике трансфузионной передачи ЦМВ-инфекции. Как правило, к данной категории относятся дети младшего возраста, которые еще не успели инфицироваться ЦМВ. По этой причине медиана объема перелитой ЭВ-ПР была меньше, чем при трансфузии ЭВ-ГО. Возрастными, а значит и различиями в массе тела, можно объяснить более высокий прирост в когорте пациентов, получавших ЭВ-ПР: пациентам младшего детского возраста трансфузии при анемическом синдроме (без кровотечения) проводятся из расчета 10–15 мл/кг массы тела, а пациентам с массой тела 25 кг и выше – не более 1 дозы ЭВ, что в пересчете перелитого объема компонента на массу тела пациента может составлять гораздо меньше 10–15 мл/кг. При этом необходимо учитывать, что большинство трансфузий выполнялись именно для коррекции анемического синдрома. Различия в приросте концентрации гемоглобина хоть и достигали статической значимости, клинического различия в целом не имеют. Согласно полученным данным, можно с уверенностью сказать, что трансфузии ЭВ-ПР не менее клинически эффективны, чем ЭВ-ГО.

Таблица 4. Сравнение показателей трансфузий различных групп КТ (начало)

Table 4. Comparison of transfusion rates for different groups of platelet concentrates (beginning)

Показатели Indicators	Компонент Component				p*
	КТ-ГОдоб Apheresis platelet concentrate, gamma- irradiated in additive solution	КТ-ПРдоб Apheresis platelet concentrate, pathogen- reduced in additive solution	КТ-ГО Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated	КТ-ПР Apheresis platelet concentrate, pathogen- reduced	
	Me [IQR]				
Концентрация тромбоцитов до трансфузии, 10 ⁹ /л Platelet concentration before transfusion, 10 ⁹ /l	22 [17–32]	21 [14–27]	24 [17–36]	21 [15–32]	КТ-ПРдоб:КТ-ГОдоб = 0,019 КТ-ГО:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ГО:КТ-ПРдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ГО = 0,008 <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution = 0,019</i> <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution< 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma irradiated = 0,008</i>
Концентрация тромбоцитов после трансфузии, 10 ⁹ /л Platelet concentration after transfusion, 10 ⁹ /l	42 [29–59]	24 [13–38,8]	45 [30–66]	30 [20–46,5]	КТ-ПРдоб:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ГО:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ГО:КТ-ПРдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ПРдоб = 0,005 КТ-ПР:КТ-ГО < 0,001 <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution = 0,005</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma irradiate < 0,001</i>
Прирост после трансфузии, 10 ⁹ /л Concentration increase, 10 ⁹ /l	16 [6–31]	2 [–4–12]	17 [6–33]	7 [–2–19]	КТ-ПРдоб:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ГО:КТ-ПРдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ПРдоб = 0,008 КТ-ПР:КТ-ГО < 0,001 <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution< 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution = 0,008</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma irradiate < 0,001</i>
Объем, мл Volume, ml	140 [100–200]	120 [100–170]	120 [100–160]	120 [90–180]	КТ-ГО:КТ-ГОдоб < 0,001 КТ-ПР:КТ-ГОдоб = 0,002 <i>Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution < 0,001</i> <i>Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced:apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution = 0,002</i>

Таблица 4. Сравнение показателей трансфузий различных групп КТ (окончание)

Table 4. Comparison of transfusion rates for different groups of platelet concentrates (end)

Показатели Indicators	Компонент Component				p*
	КТ-ГОдоб Apheresis platelet concentrate, gamma- irradiated in additive solution	КТ-ПРдоб Apheresis platelet concentrate, pathogen- reduced in additive solution	КТ-ГО Apheresis platelet concentrate, gamma irradiated	КТ-ПР Apheresis platelet concentrate, pathogen- reduced	
	Me [IQR]				
Показания к трансфузиям Indications for transfusions	Число пациентов Number of patients				
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	1909 (64,6 %)	113 (57,9 %)	2912 (62,0 %)	230 (67,1 %)	КТ-ГОдоб:КТ-ПРдоб = 0,008 КТ-ГОдоб:КТ-ГО = 0,019 КТ-ПРдоб:КТ-ГО = 0,008 КТ-ПРдоб:КТ-ПР = 0,019
Перед аферезом Before apheresis	14 (0,5 %)	0 (0,0 %)	53 (1,1 %)	2 (0,6 %)	Apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution = 0,008
Перед инвазив- ным/оперативным вмешательством Before invasive/ surgical intervention	106 (3,6 %)	0 (0,0 %)	190 (4,0 %)	8 (2,3 %)	Apheresis platelet concentrate, gamma-irradiated in additive solution:apheresis platelet concentrate, gamma irradiate = 0,019 Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution:apheresis platelet concentrate, gamma irradiate = 0,008 Apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced in additive solution:apheresis platelet concentrate, pathogen-reduced = 0,019
Профилактика Prevention	928 (31,4 %)	82 (42,1 %)	1542 (32,8 %)	103 (30,0 %)	

Таблица 5. Сравнение показателей групп СЗП и П-ПР

Table 5. Comparison of the indices of the groups of FFP and pathogen-reduced plasma

Показатели Indicators	Компонент Component		p*
	СЗП FFP	П-ПР pathogen-reduced plasma	
	Me [IQR]		
Фибриноген до, г/л Fibrinogen up to, g/l	1,65 [1,20; 2,33]	1,74 [1,08; 2,36]	0,894
Протромбин по Квику до, % Prothrombin according to Quick up to, %	68,50 [49,00; 87,00]	68,00 [53,25; 77,00]	0,065
АЧТВ до, с Activated partial thromboplastin time (APTT) to, s	33,10 [29,70; 41,77]	33,35 [29,30; 40,70]	0,568
Фибриноген после, г/л Fibrinogen after, g/l	1,72 [1,31; 2,35]	1,63 [1,07; 2,23]	0,060
Протромбин по Квику после, % Prothrombin according to Quick after, %	70,00 [53,00; 86,00]	68,00 [54,00; 81,00]	0,263
АЧТВ после, с APTT after, s	33,70 [29,70; 40,70]	32,40 [28,80; 38,30]	0,108
Фибриноген прирост, г/л Fibrinogen increase, g/l	0,08 [−0,12; 0,33]	0,00 [−0,24; 0,27]	0,005*
Протромбин по Квику прирост, % Prothrombin according to Quick increase, %	1,00 [−4,00; 7,00]	1,00 [−5,00; 7,00]	0,520
АЧТВ укорочение, с APTT shortening, s	0,40 [−1,80; 3,00]	0,60 [−2,10; 2,30]	0,912
Объем, мл Volume, ml	280,00 [270,00; 300,00]	310,00 [300,00; 320,00]	< 0,001*
Показания к трансфузиям Indications for transfusions	Число пациентов Number of patients		
Гипокоагуляция Hypocoagulation	360 (26,1 %)	49 (29,5 %)	0,004*
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	906 (65,7 %)	116 (69,9 %)	
Перед инвазивным/оперативным вмешательством Before invasive/surgical intervention	19 (1,4 %)	1 (0,6 %)	
Плазмаферез Plasmapheresis	95 (6,9 %)	0 (0,0 %)	

Применение редукции патогенов снижает посттрансфузионные приросты тромбоцитов, однако сниженные приросты не приводят к увеличению частоты геморрагических осложнений [19, 21]. В нашем анализе также было продемонстрировано, что любые дополнительные воздействия на КТ приводят к снижению посттрансфузионного прироста. По этой причине в КТ-ПРдоб как компоненте с самым большим количеством примененных методов обработки наблюдались наименьший прирост и наименьшая посттрансфузионная концентрация тромбоцитов.

В отношении коррекции показателей гемостаза достоверные различия между группами СЗП и П-ПР были выявлены только в приросте концентрации фибриногена, однако клинически данные различия являются незначимыми. В целом необходимо отметить, что поскольку трансфузии донорской плазмы применялись в основном при нетяжелых дефицитах гемостаза, степень коррекции после трансфузии невелика.

Выводы

Применение ТРП негативно сказывается на качестве компонентов донорской крови, такова цена инфекционной безопасности на данном этапе развития трансфузионной медицины [13, 19–21, 25]. Однако это не служит поводом для отказа от редукции патогенов, а является причиной необходимости дальнейшего совершенствования ТРП для обеспечения инфекционной безопасности трансфузий и сохранения наилучшего состояния компонентов донорской крови.

У данного анализа присутствуют слабые стороны: ретроспективность, отсутствие исследований лабораторных показателей перелитых компонентов донорской крови, значительные различия в численности групп сравнения. Однако наше исследование является отображением реальной трансфузионной практики одного учреждения, в котором проводятся ТГСК, и может стать полезным для дальнейших исследований и развития трансфузионной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alter H.J. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev.* 2008;22(2):97–102. doi: 10.1016/j.tmr.2008.01.001.
- Goodrich R.P., Doane S., Reddy H.L. Design and development of a method for the reduction of infectious pathogen load and inactivation of white blood cells in whole blood products. *Biologicals.* 2010;38(1):20–30. doi: 10.1016/j.biologics.2009.10.016.
- Yonemura S., Doane S., Keil S., Goodrich R., Pidcock H., Cardoso M. Improving the safety of whole blood-derived transfusion products with a riboflavin-based pathogen reduction technology. *Blood Transfus.* 2017;15(4):357–64. doi: 10.2450/2017.0320-16.
- Jackman R.P., Muench M.O., Inglis H., Heitman J.W., Marschner S., Goodrich R.P., Norris P.J. Reduced MHC alloimmunization and partial tolerance protection with pathogen reduction of whole blood. *Transfusion.* 2017;57(2):337–48. doi: 10.1111/trf.13895.
- Fast L.D., Nevola M., Tavares J., Reddy H.L., Goodrich R.P., Marschner S. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion.* 2013;53(2):373–81. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03715.x.
- Reddy H.L., Dayan A.D., Cavagnaro J., Gad S., Li J., Goodrich R.P. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev.* 2008;22(2):133–53. doi: 10.1016/j.tmr.2007.12.003.
- Pidcock H.F., McFaul S.J., Ramasubramanian A.K., Parida B.K., Mora A.G., Fedyk C.G., Valdez-Delgado K.K., Montgomery R.K., Reddoch K.M., Rodriguez A.C., Aden J.K., Jones J.A., Bryant R.S., Scherer M.R., Reddy H.L., Goodrich R.P., Cap A.P. Primary hemostatic capacity of whole blood: a comprehensive analysis of pathogen reduction and refrigeration effects over time. *Transfusion.* 2013;53 Suppl 1(0 1):137S–49S. doi: 10.1111/trf.12048.
- Reddy H., Marschner S., Doane S., Spotts C., Goodrich R.P. Room temperature storage of whole blood treated with the Mirasol System. *Vox Sang.* 2010;99:243. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01343_2.x.
- Schubert P., Culibrk B., Karwal S., Serrano K., Levin E., Bu D., Bhakta V., Sheffield W.P., Goodrich R.P., Devine D.V. Whole blood treated with riboflavin and ultraviolet light: quality assessment of all blood components produced by the buffy coat method. *Transfusion.* 2015;55(4):815–23. doi: 10.1111/trf.12895.
- Tran M.K., Doane S., Hovenga N., Gosney J., Yonemura S., Goodrich R. A Comparison of Potassium Concentration in Gamma-irradiated and Riboflavin-and UV-treated Red Blood Cell Products. *ICBS ABSTRACTS. Transfusion.* 2016;56(6):1A–12A. SP453. doi: 10.1111/trf.13686.
- Cancelas J.A., Slichter S.J., Rugg N., Pratt P.G., Nestheide S., Corson J., Pellham E., Huntington M., Goodrich R.P. Red blood cells derived from whole blood treated with riboflavin and ultraviolet light maintain adequate survival *in vivo* after 21 days of storage. *Transfusion.* 2017;57(5):1218–25. doi: 10.1111/trf.14084.
- Hervig T., Braathen H., Jaboori A. Platelet recovery and survival after whole blood treated with mirasol pathogen reduction. *Transfusion.* 2016;56:262A. A Supplement to TRANSFUSION Abstract Presentations from the AABB Annual Meeting Orlando, FL, October 22–25, 2016. *Transfusion.* 2016;56 Suppl 4:3A–262A. doi: 10.1111/trf.13807.
- Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Кадаева Л.Ж., Чайкина О.А. Результаты клинического применения патоген-редуцированной эритроцитарной взвеси у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(4):43–50. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-43-50. [Kumukova I.B., Trakhtman P.E., Starostin N.N., Kadayeva L.Zh., Chaikina O.A. Results of clinical use of pathogen-reduced erythrocyte suspension in children with oncological and hematological diseases. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(4):43–50. (In Russ.)].
- Cancelas J.A., Rugg N., Fletcher D., Pratt P.G., Worsham D.N., Dunn S.K., Marschner S., Reddy H.L., Goodrich R.P. *In vivo* viability of stored red blood cells derived from riboflavin plus ultraviolet light-treated whole blood. *Transfusion.* 2011;51(7):1460–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03027.x.
- Байзыанова Я.М., Старостин Н.Н., Кумукова И.Б., Осипова Е.Ю., Трахтман П.Е. Сравнительная характеристика способности лимфоцитов к пролиферации и их жизнеспособность в цельной донорской крови, обработанной гамма-излучением и методом патоген-редукции с применением рибофлавина и ультрафиолета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(3):66–73. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-66-73. [Bayzyanova Ya.M., Starostin N.N., Kumukova I.B., Osipova E.Yu., Trakhtman P.E. Comparative characteristics of the ability of lymphocytes to proliferate and their viability in whole donor blood treated with gamma radiation and the pathogen reduction method

- using riboflavin and ultraviolet light. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2018;17(3):66–73. (In Russ.).
16. Epstein J.S., Vostal J.G. FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology. *Transfusion*. 2003;43(10):1347–50. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00584.x.
 17. Fast L.D., DiLeone G., Cardarelli G., Li J., Goodrich R. Mirasol PRT treatment of donor white blood cells prevents the development of xenogeneic graft-versus-host disease in Rag2-/- gamma c-/- double knockout mice. *Transfusion*. 2006;46(9):1553–60. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00939.x.
 18. Custer B., Agapova M., Martinez R.H. The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model. *Transfusion*. 2010;50(11):2461–73. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02704.x.
 19. Kaiser-Guignard J., Canellini G., Lion N., Abonnenc M., Osselaer J.C., Tissot J.D. The clinical and biological impact of new pathogen inactivation technologies on platelet concentrates. *Blood Rev*. 2014;28(6):235–41. doi: 10.1016/j.blre.2014.07.005.
 20. Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Борсакова Д.В., Игнатова А.А., Федотов А.Ю., Плахотник М.Е., Атауллаханов Ф.И. Сравнение лабораторных показателей патоген-редуцированных и рентгеноблученных эритроцитных взвесей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(1):64–74. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-64-74. [Kumukova I.B., Trakhtman P.E., Starostin N.N., Borsakova D.V., Ignatova A.A., Fedotov A.Yu., Plakhotnik M.E., Ataulakhanov F.I. Comparison of laboratory parameters of pathogen-reduced and x-ray irradiated erythrocyte suspensions. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2018;17(1):64–74. (In Russ.).]
 21. Picker S.M. Pathogen Reduction Technologies: The Best Solution for Safer Blood? *J Blood Disorders Transf*. 2012;3(5):133. doi: 10.4172/2155-9864.1000133.
 22. Кумукова И.Б., Старостин Н.Н., Левин П.А., Трахтман П.Е., Солопова Г.Г. Патоген-редуцированная эритроцитная взвесь в детской трансфузионной практике. *Гематология и трансфузиология*. 2025;70(1):51–61. doi: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-51-61. [Kumukova I.B., Starostin N.N., Levin P.A., Trakhtman P.E., Solopova G.G. Pathogen-reduced erythrocyte suspension in pediatric transfusion practice. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology. 2025;70(1):51–61. (In Russ.).]
 23. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. [Электронный ресурс]: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>. Актуально на май 2025 г.
 24. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».
 25. Marschner S., Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1):8–18. doi: 10.1159/000324160.

Статья поступила в редакцию: 15.05.2025. Принята в печать: 28.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 15.05.2025. Accepted for publication: 28.06.2025.

Тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации: результаты ретроспективного мультицентрового исследования

Д.С. Смирнова¹, К.И. Киргизов¹, И.В. Казанцев², С.А. Кулева³, П.С. Толкунова², Ю.В. Диникина⁴, А.Ю. Смирнова⁴, С.И. Лапаева⁴, Т.З. Алиев¹, Г.Б. Сагоян¹, М.В. Рубанская¹, И.О. Костарева¹, К.А. Сергеев¹, Н.Г. Степанян¹, Г.О. Бронин⁵, М.В. Натрусова⁵, Е.Б. Мачнева^{1, 6}, Е.В. Скоробогатова⁶, Д.В. Шевцов⁷, П.А. Наймушина⁷, Д.Ю. Качанов⁷, Л.В. Вахонина⁸, Л.Г. Фечина⁸, И.И. Спичак⁹, Н.С. Грачев⁷, С.Р. Варфоломеева¹, Л.С. Зубаровская²

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

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

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

⁶РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁷ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁸ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42а

Контактные данные: Дарья Сергеевна Смирнова d.smirnova@ronc.ru

Актуальность. Несмотря на сокращение применения ауто-ТГСК в целом, в педиатрической практике сохраняется потребность в интенсификации лечения для пациентов с солидными опухолями группы высокого риска. Тандемная ауто-ТГСК представляет перспективный метод повышения эффективности терапии, однако ее токсичность и влияние на отдаленные результаты требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка выполнимости, токсичности и отдаленных результатов тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у детей с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) высокого риска в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование 108 (100 %) пациентов детского возраста (медиана возраста — 2 года) со ЗНО, которым выполнена тандемная высокодозная полихимиотерапия с ауто-ТГСК в 9 центрах РФ (2004–2024 гг.). Основные нозологии: опухоли центральной нервной системы — $n = 66$ (61,1 %), герминогенные опухоли — $n = 25$ (23 %), нейробластома — $n = 12$ (11,1 %). Оценка токсичности проводилась по критериям CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие терминологические критерии нежелательных явлений), анализ выживаемости — методом Каплана–Мейера.

Результаты. Наиболее частыми осложнениями были фебрильная нейтропения (88,9 %) и орофарингеальный мукозит (87,1 %), при этом тяжелые токсические реакции (III–IV степени) отмечались редко. Трехлетняя общая выживаемость в исследуемой когорте пациентов составила 72,2 %, бессобытийная выживаемость — 62,7 %.

Заключение. Исследование продемонстрировало, что тандемная ауто-ТГСК является выполнимой процедурой с управляемой токсичностью. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования тандемной ауто-ТГСК у детей с солидными опухолями высокого риска, однако для определения оптимальных показаний требуются дальнейшие исследования с оценкой отдаленных результатов.

Ключевые слова: тандемная трансплантация, высокодозная химиотерапия, дети, солидные опухоли, токсичность, выживаемость

Для цитирования: Смирнова Д.С., Киргизов К.И., Казанцев И.В., Кулева С.А., Толкунова П.С., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Лапаева С.И., Алиев Т.З., Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Костарева И.О., Сергеев К.А., Степанян Н.Г., Бронин Г.О., Натрусова М.В., Мачнева Е.Б., Скоробогатова Е.В., Шевцов Д.В., Наймушина П.А., Качанов Д.Ю., Вахонина Л.В., Фечина Л.Г., Спичак И.И., Грачев Н.С., Варфоломеева С.Р., Зубаровская Л.С. Тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации: результаты ретроспективного мультицентрового исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):63–72.

Информация об авторах

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: d.smirnova@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

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

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

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

П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

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

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-код: 6801-2000

С.И. Лапаева: врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: sveta.chernova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

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>

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

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>

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

К.А. 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>

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.О. Бронин: к.м.н., доцент, заведующий отделением ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

М.В. Натрусова: врач-детский онколог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

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

Е.В. Скоробогатова, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

П.А. Наймушина: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: polina.naymushina1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-код: 7647-5850

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

Л.В. Вахонина: врач-детский онколог ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-код: 2823-4090

И.И. Спичак: д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по детской онкологии и гематологии и руководитель Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Гераяна ЧОДКБ, e-mail: irina_spichak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5730-4767>

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>

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@rnc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Вклад авторов

Д.С. Смирнова, К.И. Киргизов, И.В. Казанцев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи

Д.С. Смирнова, К.И. Киргизов, И.В. Казанцев, С.А. Кулева, П.С. Толкунова, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, С.И. Лапаева, Т.З. Алиев, Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, И.О. Костарева, К.А. Сергеев, Н.Г. Степанян, Г.О. Бронин, М.В. Натрусова, Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова, Д.В. Шевцов, П.А. Наймушина, Д.Ю. Качанов, Л.В. Вахонина, Л.Г. Фечина, И.И. Спичак, Н.С. Грачев, С.Р. Варфоломеева, Л.С. Зубаровская: предоставление клинических данных, анализ данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение текста рукописи

Tandem hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors in the Russian Federation: results of a retrospective multicenter study

D.S. Smirnova¹, K.I. Kirgizov¹, I.V. Kazantsev², S.A. Kulyova³, P.S. Tolkunova², Yu.V. Dinikina⁴, A.Yu. Smirnova⁴, S.I. Lapaeva⁴, T.Z. Aliev¹, G.B. Sagoyan¹, M.V. Rubanskaya¹, I.O. Kostareva¹, K.A. Sergeenko¹, N.G. Stepanyan¹, G.O. Bronin⁵, M.V. Natrusova⁵, E.B. Machneva^{1, 6}, E.V. Skorobogatova⁶, D.V. Shevtsov⁷, P.A. Naymushuna⁷, D.Yu. Kachanov⁷, L.V. Vakhonina⁸, L.G. Fechina⁸, I.I. Spichak⁹, N.S. Grachev⁷, S.R. Varfolomeeva¹, L.S. Zubarovskaya²

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

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

⁵Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

⁶Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ⁷Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁸Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimov Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁹Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Relevance. Despite the overall decline in the use of auto-HSCT, there remains a need for treatment intensification in pediatric patients with high-risk solid tumors. Tandem auto-HSCT represents a promising approach to improve therapeutic efficacy, but its toxicity and impact on long-term outcomes require further investigation, particularly in the Russian patient population.

The aim of study – to evaluate the feasibility, toxicity, and long-term outcomes of tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in children with high-risk solid malignant neoplasms in the Russian Federation.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 108 (100 %) pediatric patients (median age – 2 years) with solid malignant neoplasms who underwent tandem high-dose chemotherapy with auto-HSCT at 9 centers in the Russian Federation (2004–2024). Main diagnoses included brain tumors – $n = 66$ (61.1 %), germ cell tumors – $n = 25$ (23 %), and neuroblastoma – $n = 12$ (11.1 %). Toxicity was assessed using CTCAE v5.0 criteria, and survival analysis was performed using the Kaplan–Meyer method.

Results. The most common complications were febrile neutropenia (88.9 %) and oropharyngeal mucositis (87.1 %), with severe toxicities (Grade 3–4) being rare. The 3-year overall survival was 72.2 %, and event-free survival was 62.7 %.

Conclusion. The study demonstrated that tandem auto-HSCT is a feasible procedure with manageable toxicity. These findings suggest the potential of tandem auto-HSCT for children with high-risk solid tumors, though further prospective studies with long-term outcome assessments are needed to define optimal indications.

Key words: tandem transplantation, high-dose chemotherapy, children, solid tumors, toxicity, survival

For citation: Smirnova D.S., Kirgizov K.I., Kazantsev I.V., Kulyova S.A., Tolkunova P.S., Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Lapaeva S.I., Aliev T.Z., Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Stepanyan N.G., Bronin G.O., Natrusova M.V., Machneva E.B., Skorobogatova E.V., Shevtsov D.V., Naymushuna P.A., Kachanov D.Yu., Vakhonina L.V., Fechina L.G., Spichak I.I., Grachev N.S., Varfolomeeva S.R., Zubarovskaya L.S. Tandem hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors in the Russian Federation: results of a retrospective multicenter study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):63–72.

Information about the authors

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: d.smirnova@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

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

P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-code: 6801-2000

S.I. Lapaeva: Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: cveta.chernova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

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>

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

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

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

N.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.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Head of Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

M.V. Natrusova: Pediatric Oncologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

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

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the 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: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

P.A. Naymushina: Pediatric Oncologist, Department of Oncology and Hematology for the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polina.naymushina1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-code: 7647-5850

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

L.V. Vakhonina: Pediatric Oncologist at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Therapy for Oncohematological Diseases at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-code: 2823-4090

I.I. Spichak: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician for Pediatric Oncology and Hematology and Head of the Regional Oncohematology Center for Children and Adolescents named after Professor V.I. Gerain at Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: irina_spichak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5730-4767>

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>

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

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Authors' contributions

D.S. Smirnova, K.I. Kirgizov, I.V. Kazantsev: concept development and article design, data collection, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of research results, writing the text of the article

D.S. Smirnova, K.I. Kirgizov, I.V. Kazantsev, S.A. Kulyova, P.S. Tolkunova, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, S.I. Lapaeva, T.Z. Aliev, G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, N.G. Stepanyan, G.O. Bronin, M.V. Natrusova, E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova, D.V. Shevtsov, P.A. Naymushina, D.Yu. Kachanov, L.V. Vakhonina, L.G. Fechina, I.I. Spichak, N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva, L.S. Zubarovskaya: clinical data provision, data analysis

All authors: scientific editing of the article and final 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

Несмотря на общую тенденцию к сокращению доли аутологических трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в детской когорте сохраняется противоположная тенденция [1]. Тем не менее, несмотря на постепенное улучшение результатов лечения детей с отдельными вариантами солидных опухолей, в том числе за счет внедрения дозоинтенсивной консолидации, в отдельных подгруппах достигнута предельная эффективность текущих схем терапии [2]. Одним из способов дальнейшего

улучшения результатов может стать дополнительное увеличение интенсивности консолидации за счет использования тандемной ауто-ТГСК [3]. Данный подход в лечении успешно применяется у взрослых больных, несмотря на то, что достижение долгосрочной ремиссии при высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с ауто-ТГСК в ряде случаев ассоциировано с жизнеугрожающей острой токсичностью [4]. В педиатрической практике на примере отдельных групп пациентов не было продемонстрировано значимого повышения уровня токсичности при использовании

тандемных трансплантаций по сравнению с одноэтапными [5, 6]. Однако необходимо учитывать влияние высокодозных режимов терапии на вероятность развития долгосрочной токсичности [7], которая скорее всего возрастает при использовании тандемной ВДПХТ. Расширение показаний к применению тандемных режимов ВДПХТ может представлять сложности, и значительная часть текущих показаний к ауто-ТГСК [8, 9] базируется на данных клинических исследований II фазы. Кроме того, ограничено число исследований, демонстрирующих преимущество «тандемного» подхода по сравнению с одноэтапной трансплантацией на примере отдельных когорт пациентов детского возраста [5, 10]. Дополнительным фактором, затрудняющим применение тандемных ТГСК, может стать сложность заготовки трансплантата достаточной клеточности. Учитывая гетерогенность когорт с потенциальными показаниями к тандемной ауто-ТГСК и сложность организации многоцентровых исследований в условиях работы с «орфанными» показаниями, дополнительную ценность могут представлять данные, освещающие отдельные аспекты метода в российской практике.

Мы представляем ретроспективное многоцентровое исследование, в которое включены 108 пациентов детского возраста с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО), которым с 2004 по 2024 годы была проведена тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК. В первую очередь исследование направлено на оценку острой токсичности метода тандемной ауто-ТГСК в когорте пациентов, получающих лечение согласно протоколам и клиническим рекомендациям, используемым в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

В исследование включены 108 пациентов детского возраста с солидными ЗНО, которым была проведена тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК с 2004 по 2024 г. в 9 трансплантационных центрах РФ, из них 60 (55,6 %) мальчиков и 48 (44,4 %) девочек. Медиана возраста составила 2 года (0–16 лет).

Группа риска определялась с учетом возраста пациента, гистологического варианта опухоли, стадии заболевания, прогностически значимых молекулярно-генетических событий. Критериями включения для проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК были возраст младше 18 лет, наличие верифицированного ЗНО высокого риска, наличие показаний к проведению ВДПХТ в соответствии с протоколом противоопухолевого лечения, удовлетворительный соматический статус, наличие достаточного количества заготовленных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Токсичность оценивалась согласно критериям шкалы Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0 от 2017 г.

Из 108 пациентов 95 (87,9%) были с первичным заболеванием, 13 (12%) – с рецидивами ЗНО. В исследование вошли пациенты со ЗНО централь-

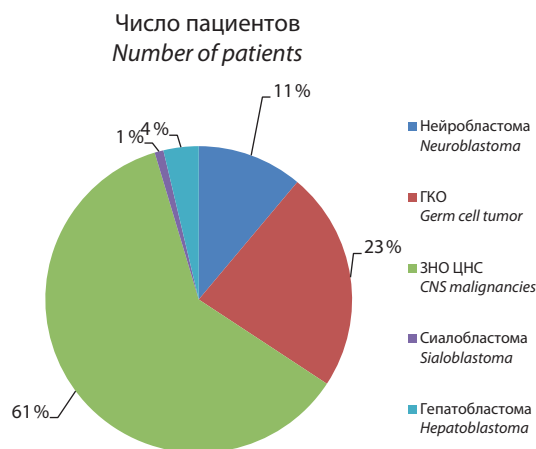


Рис 1. Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig 1. Distribution of patients depending on the underlying disease

ной нервной системы (ЦНС) – 66 (61,1 %), 25 (23 %) с герминогенно-клеточными опухолями (ГКО), 12 (11,1 %) с нейробластомой (НБ); с редкими опухолями – 4 (3,7 %) ребенка с гепатобластомой (ГБ) и 1 (0,9 %) пациент с сиалобластомой (СБ) (рис. 1).

Противоопухолевая терапия проводилась на основании международных рекомендаций. Пациентам с опухолями ЦНС выполнялось лечение по протоколам MET-HIT 2000-BIS4 ($n = 9$), HIT-MED 2014 ($n = 21$), HIT-MED 2017 ($n = 22$), HIT-MED 2020 ($n = 8$), HIT-SKK-2000/08 ($n = 5$), HIT-REZ 2005 ($n = 2$), SIOP CNS GCT II ($n = 5$). Больным с экстракраниальными ГКО проводилось лечение по протоколам COG GCT ($n = 5$), MAKEI-96/2005 ($n = 14$). Терапия пациентов с НБ осуществлялась по протоколам NB-2004 ($n = 8$) и GPOH NB 2017 ($n = 4$). Больным ГБ лечение проведено в соответствии с протоколами NB-99 ($n = 3$) и SIOPEL 3 ($n = 1$). Пациенту с СБ выполнялась терапия по протоколу MAKEI 2005 ($n = 1$).

У 48 (44,4 %) пациентов был установлен полный ответ на индукционную терапию, у 52 (48,1 %) – частичный ответ. У 1 (0,9 %) больного отмечен смешанный ответ, у 4 (3,7 %) – стабилизация заболевания, у 1 (0,9 %) ребенка – прогрессирование основного заболевания. У 2 детей статус по основному заболеванию после проведения терапии индукции неизвестен (табл. 1).

Тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК для 85 (78,7 %) пациентов была выполнена в первой линии терапии, а для 23 пациентов (21,3 %) – во второй линии.

Статистическая обработка данных была выполнена в программе Statistical Package for the Social Sciences.

Результаты

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток

Источником ГСК в большинстве случаев ($n = 101$; 93,5 %) были периферические стволовые клетки крови (ПСКК). У 5 (4,6 %) пациентов был использован костный мозг, у 2 (1,9 %) – оба источника. Трем больным для стимуляции гемопоэза в качестве дополнительного агента вводился плериксафор (агонист рецептора

Таблица 1. Ответ на индукционную терапию

Table 1. Response to induction therapy

Нозологии Diagnoses	Полный ответ Complete response	Частичный ответ Partial response	Смешанный ответ Mixed response	Стабилизация заболевания Stable disease	Прогрессирование заболевания Progression disease	Статус неизвестен Status unknown
ЗНО ЦНС Brain tumors n = 66	n = 31 (46,9 %)	n = 30 (45,5 %)	—	n = 4 (6 %)	—	n = 1 (1,5 %)
ГКО GCT n = 25	n = 8 (32 %)	n = 16 (64 %)	—	—	n = 1 (4 %)	—
НБ NB n = 12	n = 8 (66,7 %)	n = 4 (33,3 %)	—	—	—	—
ГБ GB n = 4	—	n = 2 (50 %)	n = 1 (25 %)	—	—	n = 1 (25 %)
СБ SB n = 1	n = 1 (100 %)	—	—	—	—	—

СХСР4). Качество трансплантата у всех пациентов было удовлетворительным, медиана клеточности составила $5,45 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,5-94,4 \times 10^6/\text{кг}$) и $5,73 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,8-94,4 \times 10^6/\text{кг}$) для ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно.

Восстановление гемопоэза

Для сокращения периода агранулоцитоза и снижения рисков и длительности течения инфекционных осложнений пациентам с днями +1 или +5 согласно протоколам терапии проводилась стимуляция гранулоцитопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Медиана дней его введения составила 6 (5–20) и 8 (5–50) после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно.

Медиана восстановления гранулоцитарного роста составила 11 (10–19) и 12 (11–72) дней после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно. Медиана восстановления мегакариоцитарного роста – 13 (10–34) и 14 (12–86) дней после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно. Случаев неприживления трансплантата не отмечено.

Режимы кондиционирования

Среди пациентов со ЗНО ЦНС ($n = 62$; 57,4 %) было проведено кондиционирование в объеме карбоплатин + этопозид перед ауто-ТГСК № 1, тиотепа + циклофосфамид перед ауто-ТГСК № 2. Для остальных пациентов со ЗНО ЦНС перед второй реинфузией ГСК были проведены следующие варианты ВДПХТ: карбоплатин + этопозид ($n = 1$; 0,9 %), тиотепа + темозоломид ($n = 1$; 0,9 %), тиотепа + мелфалан ($n = 1$; 0,9 %), карбоплатин + этопозид + тиотепа/карбоплатин + этопозид ($n = 1$; 0,9 %).

Для пациентов с ГКО предпочтительными режимами ВДПХТ являлись карбоплатин + этопозид и тиотепа + этопозид перед ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно ($n = 16$; 14,8 %). Такие же режимы кондиционирования были выполнены пациенту с СБ, включенному в наше исследование ($n = 1$; 0,9 %). У 6 (5,6 %) больных НБ были использованы 2 последовательных курса ВДПХТ в объеме треоосульфана + мелфалан и тиотепа + циклофосфамид. Для 4 (3,7 %) пациентов с НБ – ВДПХТ в режиме тиотепа + циклофосфамид/мелфалан + этопозид + карбоплатин с последующими

реинфузиями ПСКК № 1 и № 2 соответственно. Для 2 больных применялся режим в объеме тиотепа/треосульфана + мелфалан с последующими ауто-ТГСК № 1 и № 2. Пациентам с редким ЗНО – ГБ, вошедшим в группу исследования, в рамках ВДПХТ проводились 2 последовательных курса карбоплатин + этопозид ($n = 3$; 2,8 %). У 1 (0,9 %) больного ГБ режим ВДПХТ неизвестен (табл. 2).

Осложнения

У абсолютного большинства пациентов ($n = 96$; 88,9 %) отмечено развитие фебрильной нейтропении в раннем посттрансплантационном периоде, медиана продолжительности которой составила 5 (1–12) дней (табл. 3).

В раннем посттрансплантационном периоде у 94 (87,1 %) пациентов было отмечено развитие мукозита ротовой полости, а у 86 (80 %) детей был диагностирован мукозит ЖКТ. Проявления органной токсичности – печеночной и почечной – развивались в 17 (15,7 %) и 59 (54,6 %) случаях соответственно и редко превышали II степень. Дерматологическая токсичность установлена у 47 (43,5 %) пациентов, она была связана с применением тиотепа или треоосульфана в рамках ВДПХТ (рис. 2). Также в раннем посттрансплантационном периоде у 3 (2,8 %) больных отмечен энтероколит инфекционной этиологии – в 2 (1,9 %) клинических случаях ассоциированный с *Clostridium difficile*, в 1 (0,9 %) наблюдении – с *Astrovirus*. Развитие сепсиса было отмечено в раннем



Рис 2. Осложнения на этапе ВДПХТ

Fig. 2. Complications at the stage of HDCT

Таблица 2. Режимы кондиционирования

Table 2. Conditioning regimens

ВДПХТ № 1 HDCT № 1	ВДПХТ № 2 HDCT № 2	Число пациентов Number of patients	Нозологии Diagnoses
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	62 (57,4 %)	62 ЗНО ЦНС <i>62 brain tumors</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	4 (3,7 %)	3 ГБ <i>3 hepatoblastoma</i> 1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + темозоломид <i>Thiotepa + temozolomide</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + мелфалан <i>Thiotepa + melphalan</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + мелфалан <i>Thiotepa + melphalan</i>	17 (15,7 %)	16 ГКО <i>16 germ cell tumors</i> 1 СБ <i>1 sialoblastoma</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Циклофосфамид + мелфалан <i>Cyclophosphamide + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 ГКО <i>2 germ cell tumors</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Циклофосфамид + этопозид <i>Cyclophosphamide + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Карбоплатин + тиотепа <i>Carboplatin + thiotepa</i>	— (аплазия после краниоспинального облучения) <i>— (aplasia after craniospinal irradiation)</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Тиотепа <i>Thiotepa</i>	Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 НБ <i>2 neuroblastoma</i>
Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	Мелфалан + этопозид + карбоплатин <i>Melphalan + etoposide + carboplatin</i>	4 (3,7 %)	4 НБ <i>4 neuroblastoma</i>
Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 НБ <i>2 neuroblastoma</i>
Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	4 (3,7 %)	4 НБ <i>4 neuroblastoma</i>
Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	3 (2,8 %)	3 ГКО <i>3 germ cell tumors</i>
Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	Тиотепа + этопозид <i>Thiotepa + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>

Таблица 3. Степень и частота токсических осложнений

Table 3. Frequency and grade of toxicity

Степень осложнения Grade	Мукозит ротовой полости <i>Oropharyngeal mucositis</i>	Мукозит желудочно- кишечного тракта (ЖКТ) <i>Gastrointestinal mucositis</i>	Почечная токсичность <i>Renal toxicity</i>	Печеночная ток- сичность <i>Hepatic toxicity</i>	Токсикодермия <i>Toxicoderma</i>
0	10 (9,2 %)	23 (21,1 %)	88 (80,7 %)	45 (41,3 %)	58 (53,2 %)
I	20 (18,3 %)	30 (27,5 %)	10 (9,2 %)	18 (16,5 %)	13 (11,9 %)
II	43 (39,4 %)	33 (30,3 %)	6 (5,5 %)	25 (22,9 %)	23 (21,1 %)
III	27 (24,8 %)	13 (11,9 %)	1 (0,9 %)	16 (14,7 %)	11 (10,1 %)
IV	5 (4,6 %)	4 (3,7 %)	—	1 (0,9 %)	—

посттрансплантационном периоде у 4 (3,7 %) детей после ауто-ТГСК, в одном из которых данное осложнение привело к летальному исходу.

Для большего числа пациентов токсико-инфекционные осложнения не превышали II степени — общая частота развития осложнений I–II степени составила 81 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 61,2–98,3), III–IV степени — 10,2 % (95 % ДИ 6,5–13,2).

Исходы

В нашем исследовании 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 72,2 % (95 % ДИ 69,3–76,9), а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 62,7 %

(95 % ДИ 59,7–64,1). Для пациентов с НБ 3-летняя ОВ и БСВ составили $90 \pm 9,5$ % и $73 \pm 15,8$ %, с ГКО — $51,3 \pm 19$ % и $64,9 \pm 19,9$ %, с опухолями ЦНС — $76,6 \pm 5,7$ % и $62,4 \pm 6,4$ % соответственно.

Обсуждение

Результаты данного исследования в силу его ретроспективного характера в значительной мере отражают текущую практику применения тандемной ауто-ТГСК в РФ в период 2004–2024 гг. Значительная часть пациентов, включенных в исследование, получила тандемную ВДПХТ в рамках протокола

лечения эмбриональной опухоли ЦНС, основанного на подходе немецкой группы GPOH (Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Немецкое общество детских онкологов и гематологов). Ранее опубликованные данные лечения по когорте из 50 пациентов, получивших данную схему ВДПХТ [11], позволяют говорить о приемлемой токсичности терапии даже у значительно предлеченных больных (описаны только 2 летальных исхода, связанных с токсичностью терапии), что подтверждается данными текущего ретроспективного исследования. Используемые режимы ВДПХТ характеризовались меньшей токсичностью, чем описанные альтернативные варианты режимов кондиционирования [12]. К недостаткам ранее упомянутой публикации [11] следует отнести отсутствие сравнительного анализа токсичности при выполнении ТГСК № 1 и № 2. Важно, что в рамках указанного исследования одним из значимых факторов риска осложнений было число CD34⁺-клеток < 5 × 10⁶/кг. В рамках нашего исследования медиана числа ГСК для обеих трансплантаций превышала данное значение. Кроме того, результаты отдельных исследований показывают, что тандемная ТГСК может улучшить результаты для отдельных подгрупп онкологических пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, в частности атипических тератоидно-рабдоидных опухолей [10, 13], что позволяет обосновать повышение дозоинтенсивности ВДПХТ.

Данные по применению тандемной ауто-ТГСК у пациентов с ГКО достаточно ограничены. Исследуемая концепция ВДПХТ в большей степени основана на опыте, полученном в отдельных когортах взрослых пациентов [14]. Российская детская практика основана отчасти на концепции применения ВДПХТ у взрослых пациентов с ГКО, в рамках которого область применения технологии (в том числе и в виде тандемного режима) ограничивается «терапией спасения» при выявлении первично-резистентных форм и рецидивов заболевания [14]. В данный момент эффективность тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК у взрослых пациентов с ГКО в сравнении с терапией стандартными дозами изучается в рамках исследования TIGER (NCT02375204). В РФ данную схему лечения получает и часть больных детского возраста. Несмотря на крайне ограниченный опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей [15], в рамках используемой в РФ концепции немецких протоколов MAKE196/2005 предусматривается возможность использования ВДПХТ у пациентов с недостаточным ответом на терапию или рецидивом заболевания, что отражается в текущей практике [16] и объясняет выбор режима ВДПХТ у части больных в рамках данной публикации.

После подтверждения эффективности дозоинтенсивной консолидации у пациентов с НБ в рамках рандомизированных исследований это заболевание стало одним из частых показаний для применения ВДПХТ [1]. Учитывая то, что, несмотря на применение интенсивной комплексной терапии, значительная часть пациентов группы высокого риска с НБ раз-

вивает рецидив, ведутся поиски способов повышения эффективности лечения. Пилотные исследования французской (French Society of Pediatric Oncology, SFOP) и американской (Children's Oncology Group, COG) кооперативных исследовательских групп продемонстрировали потенциальную эффективность дальнейшей интенсификации консолидации за счет использования тандемных режимов ВДПХТ [17, 18]. Более того, группа COG продемонстрировала эффективность терапевтического подхода в «эру иммунотерапии» в рамках мультицентрового рандомизированного исследования ANBL0532 [5], показав преимущество в ОБ и БСВ при использовании тандемных режимов (карбоплатин + этопозид + мелфалан и циклофосфамид + тиотепа) по сравнению с однократной ауто-ТГСК. Во всех описанных ранее публикациях тандемные режимы ВДПХТ характеризовались приемлемой острой токсичностью. Опыт групп SFOP и COG лег в основу инициированных в РФ пилотных исследований [19], предварительные результаты которых демонстрирует данная научная работа. Важен тот факт, что в рамках описанной когорты пациентов не наблюдается токсичность тяжелой степени, учитывая различия в применяемых режимах индукционной терапии и консолидации.

В рамках текущей практики лечения пациентов с ГБ в качестве кандидатов на интенсификацию терапии могут рассматриваться больные с наиболее неблагоприятным прогнозом (недостаточный ответ на лечение, в том числе в виде персистенции высокого уровня сывороточных маркеров, диссеминированный рецидив заболевания). При выборе режимов кондиционирования для пациентов, как правило, руководствуются опытом кооперативных групп GPOH JLPT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors – Японская исследовательская группа по изучению опухолей печени у детей) [20, 21], определяющим выбор тандемных режимов ВДПХТ.

Важно отметить то, что в силу редкости значительной части потенциальных показаний для тандемной ауто-ТГСК при ГБ у детей даже получение такого «среза» текущей практики было возможно только в рамках многоцентрового исследования.

Учитывая ретроспективный характер исследования и гетерогенность исследуемой группы, основной поставленной задачей стал анализ выполнимости и токсичности тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в российской когорте пациентов. Важно, что описанный спектр токсичности незначительно отличается от данных, полученных в когортах больных, получавших схожие режимы индукционной терапии с последующей однократной ауто-ТГСК [22, 23]. Тем не менее нельзя исключить определенную неточность результатов, обусловленную ошибкой выборки, вследствие того, что в данное исследование включались только те пациенты, которым были успешно выполнены обе ауто-ТГСК. Соответственно, это исключает из выборки больных, которым была выполнена только одна ТГСК вследствие повышенной токсичности первой процедуры. Кроме того, во всех описанных случаях до

этапа ТГСК удавалось заготовить достаточное количество ГСК, что является важным фактором, определяющим частоту и тяжесть развития инфекционных осложнений [24, 25]. Следует отметить, что в описанной когорте лишь в 2 случаях понадобилось использовать 2 источника ГСК и лишь в 3 наблюдениях добавлять к режиму мобилизации плериксафор, что отчасти объясняется ретроспективным характером исследования (значительная часть пациентов получала лечение до внедрения плериксафора в клиническую практику). Тем не менее с учетом результатов применения современных режимов мобилизации [26, 27] фактор недостаточного числа ГСК в настоящее время может быть в значительной степени нивелирован.

В рамках текущего исследования не ставилась задача сравнения отсроченной токсичности режимов, которая может быть выполнена при последующих исследованиях с использованием исторического контроля. Соответственно, на текущем этапе можно говорить об оправданности применения тандемной ТГСК в тех случаях, когда она способна значимо улучшить краткосрочные результаты лечения. Несмотря на то, что в рамках текущего исследования рассматривались значения ОВ и БСВ, к этим данным следует относиться с определенной осторожностью в силу

нескольких факторов. В первую очередь в данную когорту включены пациенты, достигшие этапа второй ауто-ТГСК, что исключает из нее большинство больных с первично-резистентными формами заболевания либо недопустимой токсичностью индукционной терапии. Кроме того, помимо значительного спектра диагнозов в изучаемую когорту включены пациенты, получившие лечение более чем за 20-летний период (с 2004 по 2024 г.), в течение которого частично изменились подходы к мобилизации, программной терапии отдельных заболеваний и сопроводительной терапии. Тем не менее результаты в отдельных подгруппах достаточно многообещающие, по крайней мере, для того, чтобы продолжить изучение эффективности метода.

Выводы

Текущие режимы комплексной терапии и мобилизации позволяют выполнить эффективную заготовку аутологичных ГСК в количестве, достаточном для проведения 2 трансплантаций. Для определения оптимальных показаний к применению метода необходимо дальнейшее изучение токсичности (в том числе отсроченной) и долгосрочной эффективности тандемной ауто-ТГСК в рамках многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Atlia M., Kleovoulou I., Witaszek A., Alexander T., Angelucci E., Averbuch D., Bazarbachi A., Ciceri F., Greco R., Hazenberg M.D., Kalwak K., McLornan D.P., Neven B., Peric Z., Risitano A.M., Ruggeri A., Sánchez-Ortega I., Snowden J.A., Sureda A. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(4):519–28. doi: 10.1038/s41409-025-02524-2.
2. Siegel D.A., Richardson L.C., Henley S.J., Wilson R.J., Dowling N.F., Weir H.K., Tai E.W., Buchanan Lunsford N. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001–2016. *Cancer.* 2020;126(19):4379–89. doi: 10.1002/cncr.33080.
3. Kitko C.L., Bollard C.M., Cairo M.S., Chewing J., Fry T.J., Pulsipher M.A., Shenoy S., Wall D.A., Levine J.E. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Cellular therapy and stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30577. doi: 10.1002/pbc.30577.
4. Grieb N., Oeser A., Ferle M., Hanke F., Flossdorf S., Sauer S., Goldschmidt H., Müller-Tidow C., Salwender H.J., Fenk R., Engelhardt M., Zeiser R., Vucinic V., Franke G.N., Blau I.W., Teschner D., Einsele H., Kimmich C., Kull M., Besemer B., Gagemann N., Kröger N., Neumuth T., Platzbecker U., Merz M.; German Registry for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy (DRST). Single versus tandem autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(3):335–45. doi: 10.1038/s41409-024-02490-1.
5. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., Tenney S.C., Haas-Kogan D., Shaw P.J., Kravka J.M., Roberts S.S., Geiger J.D., Doski J.J., Voss S.D., Maris J.M., Grupp S.A., Diller L. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(8):746–55. doi: 10.1001/jama.2019.11642.
6. Plant-Fox A.S., Ma C., Al-Sayegh H., Shyr D., Lee M.A., Lehmann L.E., Chi S.N. Comparison of toxicity following single versus tandem autologous transplant regimens for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Transplant.* 2022;26(4):e14229. doi: 10.1111/ptr.14229.
7. Armenian S.H., Sun C.L., Kawashima T., Arora M., Leisenring W., Sklar C.A., Baker K.S., Francisco L., Teh J.B., Mills G., Wong F.L., Rosenthal J., Diller L.R., Hudson M.M., Oeffinger K.C., Forman S.J., Robison L.L., Bhatia S. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood.* 2011;118(5):1413–20. doi: 10.1182/blood-2011-01-331835.
8. Afanasyev B.V., Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., Bykova T.A., Vlasova J.Y., Gevorgian A.G., Golubovskaya I.K., Darskaya E.I., Zalyalov Y.R., Zvyagintseva D.A., Zubarovskaya L.S., Ivanova M.O., Kazantsev I.V., Kalashnikova O.B., Kozlov A.V., Kondakova E.V., Korolenko V.O., Kudyasheva O.V., Kulagin A.D., Lepik E.E., Lepik K.V., Markova I.V., Mikhailova I.A., Mikhailova N.B., Moiseev I.S., Morozova E.V., Osipova A.A., Paina O.V., Pirogova O.V., Polushin A.Y., Popova M.O., Porunova V.V., Punanov Y.A., Semenova E.V., Smirnova A.G., Smykova O.V., Tolkunova P.S., Fedorova L.V., Tsvetkov N.Y., Tsygankov I.V., Yukhta T.V. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(4):101–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
9. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G.W., Chabannon C., de la Camara R., Dolstra H., Duarte R.F., Glass B., Greco R., Lankester A.C., Mohty M., Neven B., de Latour R.P., Pedrazzoli P., Peric Z., Yakoub-Agha I., Sureda A., Kröger N.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–39. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
10. Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., Burger P.C., Pollack I.F., Krailo M.D., Buxton A.B., Williams-Hughes C., Fouladi M., Mahajan A., Merchant T.E., Ho B., Mazewski C.M., Lewis V.A., Gajjar A., Vezina L.-G., Booth T.N., Parsons K.W., Poss V.L., Zhou T., Biegel J.A., Huang A. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1175–85. doi: 10.1200/JCO.19.01776.
11. Gevorgian A.G., Kozlov A.V., Tolkunova P.S., Kazantsev I.V., Yukhta T.V., Morozova E.V., Kulagin A.D., Punanov Y.A., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation for embryonal brain tumors in infants and very young children. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(4):607–12. doi: 10.1038/s41409-022-01593-x.
12. Lee S.H., Son M.H., Sung K.W., Choi Y.B., Lee N.H., Yoo K.H., Koo H.H., Lim D.H., Shin H.J. Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan

- regimens for malignant brain tumors in children and young adults. *J Neurooncol.* 2014;120(3):507–13. doi: 10.1007/s11060-014-1576-1.
13. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Рыжова М.В., Трунин Ю.Ю., Шульц Е.И., Геворгян А.Г., Горбатых С.В., Кисляков А.Н., Попов В.Е., Привалова Л.П., Юдина Н.Б., Тарасова Е.М., Погорелов Д.Н., Полушкина О.Б., Левашов А.С., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Мартынова Н.И., Скворцова Т.Ю., Зайчиков А.Н., Мушинская М.В., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Лукина Т.В., Щепкина Е.В., Коршунов А.Г. Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(2):121–32. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Ryzhova M.V., Trunin Yu.Yu., Shultz E.I., Gevorgyan A.G., Gorbatykh S.V., Kislyakov A.N., Popov V.E., Privalova L.P., Yudin N.B., Tarasova E.M., Pogorelov D.N., Polushkina O.B., Levashov A.S., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Martynova N.I., Skvortsova T.Yu., Zaichikov A.N., Mushinskaya M.V., Sakun D.L., Minkina L.M., Lukina T.V., Schepkina E.V., Korshunov A.G. The results of multicenter treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children under 3 years. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021;20(2):121–32. (In Russ.).]
 14. Chovanec M., Adra N., Abu Zaid M., Abonour R., Einhorn L. High-dose chemotherapy for relapsed testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2023;20(4):217–25. doi: 10.1038/s41585-022-00683-1.
 15. Lew C.Z., Liu H.C., Hou J.Y., Huang T.H., Yeh T.C. Pediatric Extracranial Germ Cell Tumors: Review of Clinics and Perspectives in Application of Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1998. doi: 10.3390/cancers15071998.
 16. 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. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-3. [Shevtsov D.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Mitrofanova A.M., Roshchin 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* = *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(4):22–31. (In Russ.).]
 17. Paskalini C., Dufour C., Goma G., Raquin M.A., Lapiere V., Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiopeta and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):227–31. doi: 10.1038/bmt.2015.264.
 18. Seif A.E., Naranjo A., Baker D.L., Bunin N.J., Kletzel M., Kretschmar C.S., Maris J.M., McGrady P.W., von Allmen D., Cohn S.L., London W.B., Park J.R., Diller L.R., Grupp S.A. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(7):947–52. doi: 10.1038/bmt.2012.276.
 19. Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А., Кулев М.А., Федюкова Ю.Г., Хабарова Р.И. ТанDEMная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):25–32. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32. [Kulyova S.A., Abadjeva A.A., Mikhailova E.A., Kulyov M.A., Fedukova Yu.G., Khabarova R.I. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):25–32. (In Russ.).]
 20. Hishiki T., Matsunaga T., Sasaki F., Yano M., Ida K., Horie H., Kondo S., Watanabe K., Oue T., Tajiri T., Kamimatsuse A., Ohnuma N., Hiyama E. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(1):1–8. doi: 10.1007/s00383-010-2708-0.
 21. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz T.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr.* 2019;231(6):283–90. doi: 10.1055/a-1014-3250.
 22. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;5(4):11–20. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(4):11–20. (In Russ.).]
 23. Алиев Т.З., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеев К.А., Смирнова Д.С., Бурлака Н.А., Лозован Ю.В., Трушкова И.Ю., Елфимова А.Ю., Митраков К.В., Потемкина Т.И., Малова М.Д., Фатхуллин Р.Р., Степанян Н.Г., Капкова О.А., Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Матинян Н.В., Муфтахова Г.М., Казанцев А.П., Романцова О.М., Рубанская М.В., Ушакова Т.Л., Родина А.Д., Жогов В.В., Ванесян В.Ш., Скворцова Ю.В., Казанцев И.В., Слинин А.С., Горбунова Т.В., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(2):116–27. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127. [Aliyev T.Z., Kirgizov K.I., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Smirnova D.S., Burlaka N.A., Lozovan Yu.V., Trushkova I.Y., Elfimova A.Y., Mitrakov K.V., Potemkina T.I., Malova M.D., Fatkhullin R.R., Stepanyan N.G., Kapkova O.A., Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Matinyan N.V., Muftakhova G.M., Kazantsev A.P., Romantsova O.M., Rubanskaya M.V., Ushakova T.L., Rodina A.D., Zhogov V.V., Vanesyan V.S., Skvortsova Y.V., Kazantsev I.V., Slinin A.S., Gorbunova T.V., Valiev T.T., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Complications of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid malignant neoplasms: a single-center experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(2):116–27. (In Russ.).]
 24. Siena S., Schiavo R., Pedrazzoli P., Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1360–77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1360.
 25. Son M.H., Kim D.H., Lee S.H., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Kang E.S., Kim D.W. Hematologic recovery after tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in children with high-risk solid tumors. *J Korean Med Sci.* 2013;28(2):220–6. doi: 10.3346/jkms.2013.28.2.220.
 26. Курникова Е.Е., Хамин И.Г., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Трахтман П.Е. Аферез гемопоэтических стволовых клеток крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):152–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159. [Kurnikova E.E., Khamin I.G., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Trakhtman P.E. Apheresis of hematopoietic stem cells in children with extremely low body weight, as we do: experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology and Oncology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):152–9. (In Russ.).]
 27. Степанян Н.Г., Сидорова Н.В., Рубанская М.В., Тулицын Н.Н., Матинян Н.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(2):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-78-85. [Stepanyan N.G., Sidorova N.V., Rubanskaya M.V., Tupitsyn N.N., Matinyan N.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):78–85. (In Russ.).]

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-2-73-81>

Качество жизни пациентов детского возраста после завершения противоопухолевой терапии злокачественных новообразований почек

Е.В. Жуковская^{1,2}, О.А. Нисиченко¹, И.Р. Минулин¹, А.Ю. Кречетова¹, Ю.С. Милосердова¹, С.И. Алексеева¹, А.Ф. Карелин¹

¹Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки;

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

Контактные данные: Елена Вячеславовна Жуковская elena_zhukovskay@mail.ru

Введение. В мире растет число излеченных от злокачественных новообразований (ЗНО) детей и подростков. Важной задачей современной детской онкологии является поддержание качества жизни (КЖ) после окончания интенсивной противоопухолевой терапии (ПОТ).

Целью настоящего исследования было изучение КЖ пациентов со ЗНО почек на этапах реабилитации.

Результаты и обсуждение. Пациенты и родители заполняли соответствующие формы общего опросника оценки качества жизни PedsQuality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL). Выполнен сравнительный анализ КЖ пациентов в зависимости от их возраста на момент установления диагноза, продолжительности ремиссии, типа ЗНО почек.

Заключение. Методика оценки КЖ подтверждает эффективность проведения реабилитационных технологий у пациентов со ЗНО почек; после проведения реабилитационного лечения независимо от типа опухоли отмечается прирост значений параметров КЖ. Оценки КЖ, сделанные родителями пациентов с опухолью Вильмса (ОВ), ниже показателей в детских формах PedsQL независимо от объема опухолевого поражения и возраста больных. Наиболее низкое КЖ наблюдается у пациентов с ОВ в первые 3 года после окончания ПОТ, что должно мотивировать специалистов и родителей максимально рано начинать реабилитацию. На 10–12-й годы наблюдения показатели КЖ снижаются, вероятно, в силу кумулятивного эффекта иных медико-социальных факторов риска, препятствуя достижению популяционного уровня КЖ.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, опухоль Вильмса, качество жизни, реабилитация, дети

Для цитирования: Жуковская Е.В., Нисиченко О.А., Минулин И.Р., Кречетова А.Ю., Милосердова Ю.С., Алексеева С.И., Карелин А.Ф. Качество жизни пациентов детского возраста после завершения противоопухолевой терапии злокачественных новообразований почек. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):73–81.

Информация об авторах

Е.В. Жуковская: д.м.н., профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры медицинской элементарологии РУДН, e-mail: elena_zhukovskay@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>, SPIN-код: 8225-6360

О.А. Нисиченко: к.м.н., заведующая отделением лечения и реабилитации пациентов онкологического и гематологического профиля старшего возраста ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: olga.nisichenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1266-1653>

И.Р. Минулин: врач-гематолог отделения лечения и реабилитации пациентов онкологического и гематологического профиля старшего возраста ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ilya.minulin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3656-6976>

А.Ю. Кречетова: заведующая отделением лечения и реабилитации пациентов онкогематологического профиля ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alina.krechetova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2557-711X>

Ю.С. Милосердова: специалист по социальной работе медико-социальной группы ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliya.miloserdova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8271-4012>

С.И. Алексеева: специалист организационно-методического отдела ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sia51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2923-5527>

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

Вклад авторов

Е.В. Жуковская: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

О.А. Нисиченко, И.Р. Минулин, А.Ю. Кречетова, С.И. Алексеева: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных

Ю.С. Милосердова: анализ полученных данных

А.Ф. Карелин: научное редактирование статьи

Quality of life in pediatric patients after completion of antitumor therapy for malignant neoplasms of the kidneys

E.V. Zhukovskaya^{1,2}, O.A. Nisichenko¹, I.R. Minulin¹, A.Yu. Krechetova¹, Yu.S. Miloserdova¹, S.I. Alekseeva¹, A.F. Karelin¹

¹Clinical Rehabilitation Research Center "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Introduction. The number of children and adolescents cured of malignant neoplasms (MN) is growing worldwide. An important task of modern pediatric oncology is to maintain quality of life (QOL) after the end of intensive antitumor therapy.

The aim of the study was to study the QOL of patients with MN of the kidneys at the stages of rehabilitation.

Results and discussion. Patients and parents filled out the relevant forms of the PedsQuality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL) general quality of Life assessment questionnaire. A comparative analysis of the patients' QOL was performed depending on the age of the patients at the time of the disease, the duration of remission, and the type of renal insufficiency.

Conclusions. The QOL assessment technique confirms the effectiveness of rehabilitation technologies in patients with renal insufficiency; after rehabilitation treatment, regardless of the type of tumor, an increase in QOL parameters is noted. The QOL estimates made by parents of patients with Wilms tumor (WT) are lower than those in pediatric forms of PedsQL, regardless of the volume of the tumor lesion and the age of the patients. The lowest QOL is observed in WT patients in the first 3 years after the end of antitumor therapy, which should motivate specialists and parents to start rehabilitation as early as possible. On 10–12 years of follow-up, QOL indicators decrease, probably due to the cumulative effect of other medical and social risk factors, preventing the achievement of the population level of QOL.

Key words: malignant neoplasms, Wilms tumor, quality of life, rehabilitation, children

For citation: Zhukovskaya E.V., Nisichenko O.A., Minulin I.R., Krechetova A.Yu., Miloserdova Yu.S., Alekseeva S.I., Karelin A.F. Quality of life in pediatric patients after completion of antitumor therapy for malignant neoplasms of the kidneys. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):73–81.

Information about the authors

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

O.A. Nisichenko: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Treatment and Rehabilitation of Elderly Oncological and Hematological Patients CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.nisichenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1266-1653>

I.R. Minulin: Hematologist Department of Treatment and Rehabilitation of Elderly Oncological and Hematological Patients CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya.minulin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3656-6976>

A.Yu. Krechetova: Head of the Department of Treatment and Rehabilitation of Patients with Hematology Profile CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alina.krechetova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2557-711X>

Yu.S. Miloserdova: Specialist in Social Work of the Medical and Social Group CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliya.miloserdova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8271-4012>

S.I. Alekseeva: Specialist of the Organizational and Methodological Department CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sia51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2923-5527>

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

Authors' contributions

E.V. Zhukovskaya: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of the list of references, writing the text of the article

O.A. Nisichenko, I.R. Minulin, A.Yu. Krechetova, S.I. Alekseeva: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

Yu.S. Miloserdova: analysis of the data obtained

A.F. Karelin: 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 за счет средств бюджета. / **Funding.** The study was conducted using budget funds.

Введение

Эпидемиология

Детские онкологические заболевания относятся к категории социальнозначимой патологии. В России, как и во всем мире, растет число впервые заболевших детей и подростков. Значительно быстрее возрастает численность детей и подростков, успешно завершивших противоопухолевую терапию (ПОТ). За последние 10 лет число ежегодно выявляемых первичных пациентов увеличилось на 25,6 %, а число детей, находящихся под диспансерным наблюдением (достигших ремиссии и продолжающих лечение), — на 46,9 % [1].

Злокачественные опухоли мочевыделительной системы имеют наибольшие различия по их структуре специфике лечения у детей и взрослых по сравнению со злокачественными новообразованиями (ЗНО) иной локализации. Некоторые распространенные ЗНО у взрослых пациентов практически не встречаются у детей. Нефробластома, или опухоль Вильмса (ОВ), составляет до 90 % всех ЗНО почек в детском возрасте. Ежегодно в России ОВ заболевают 280 пациентов (рис. 1).

Заболеваемость варьирует в зависимости от этнической принадлежности и/или географии проживания. ОВ встречается с частотой приблизительно

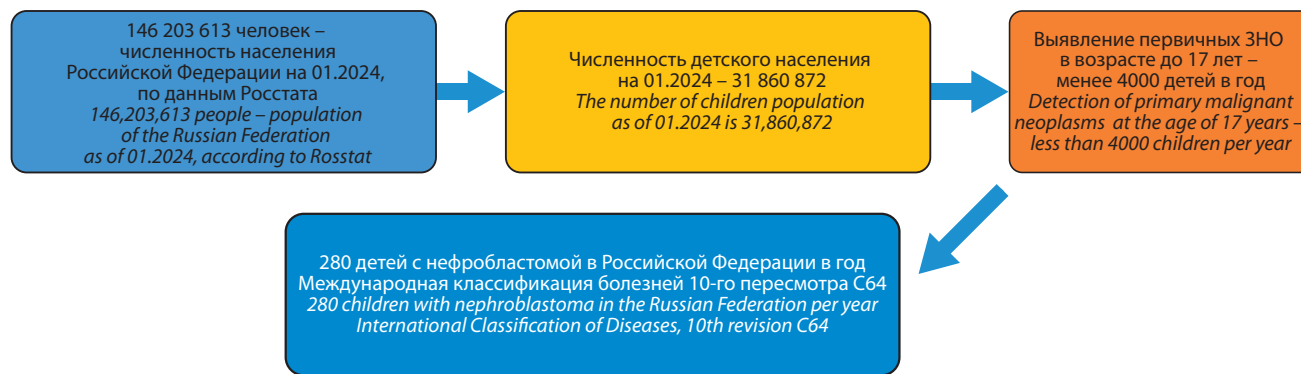


Рис. 1. Число первичных пациентов с нефробластомой в российской детской популяции [1]

Fig. 1. The number of primary nephroblastoma patients in the Russian pediatric population [1]

7–8 случаев на 1 млн детей в возрасте до 15 лет, что составляет порядка 5–8 % злокачественных опухолей детского возраста [2]. Две трети пациентов младше 5 лет, после 6–8 лет эта опухоль встречается редко. В 6–10 % случаев наблюдается билатеральное поражение почек, в основном у детей до 2 лет. Подковообразная почка диагностируется у 1–2 % пациентов, они преимущественно младше 2 лет. В единичных случаях описаны случаи внеорганного расположения ОВ. Встречаются и взрослые пациенты с ОВ, описаны случаи в возрасте 32 лет и 51 года [3, 4].

К другим опухолям почек относятся светлоклеточная саркома почки, рабдоидная злокачественная опухоль, мезобластные нефромы. Почечно-клеточный рак встречается исключительно у подростков и является наиболее распространенной опухолью почек в возрасте 15–19 лет.

Поздние токсические эффекты противоопухолевой терапии

Терапия опухолей почек зависит от стадии заболевания, гистологического типа и распространения опухоли и, соответственно, объема первичного оперативного вмешательства. Проведение комплексной/комбинированной терапии с обязательной нефрэктомией, химиотерапией, облучением, обеспечивает выживаемость подавляющего большинства пациентов, таким образом, неуклонно возрастает численность населения в мире, излеченного в детстве от ОВ. Наиболее часто хирурги используют нефруртерэктомию пораженной почки, резекцию почки (для локализованной стадии), двустороннюю одномоментную или этапную резекцию обеих почек (при билатеральном поражении). Объем хирургического лечения напрямую определяет возможную токсичность в периоде ремиссии.

В лечении ОВ используют протоколы полихимиотерапии CWS, SIOP WT 2001, SIOP Umbrella 2016. Базисная терапия включает 3 препарата – винкристин, дактиномицин, доксорубицин.

Каждый из компонентов ПОТ вносит свою лепту в снижение качества жизни (КЖ) пациентов, даже находящихся в ремиссии. Спектр осложнений ПОТ включает стандартный перечень коморбидной патологии: метаболические нарушения (остеопении,

нарушения углеводного и жирового обмена), нейропатии и т. д. [5, 6]. Но особого внимания заслуживает риск развития хронической болезни почек у пациентов, завершивших лечение по поводу ЗНО. Признаки гломерулярной дисфункции проявляются преимущественно через 12–15 лет после окончания ПОТ. В связи с этим необходимы реабилитационные программы по предотвращению развития сопутствующих заболеваний, в том числе хронической болезни почек [7]. Среди последствий ПОТ, влияющих на КЖ пациентов с ОВ, наиболее распространенными были почечные нарушения (46 %) [8] (табл. 1).

Качество жизни пациентов

Важнейшим компонентом клинических медицинских технологий является оценка их эффективности [13]. Оценка КЖ представляет собой совокупность суждений субъективного характера о параметрах физического, психологического и социального функционирования больного. Следует также подчеркнуть, что оценка КЖ и симптомов у больного в клинической практике способствует более тесному контакту между врачом и пациентом, а также его родственниками, оптимизирует их взаимодействие, что является важной составляющей для улучшения качества медицинской помощи. Самостоятельная оценка больным испытываемых им симптомов и имеющихся у него нарушений разных аспектов жизнедеятельности вследствие заболевания позволяет ему стать активным участником лечебно-диагностического процесса, способствует повышению осведомленности о заболевании и лечении, что, в свою очередь, помогает сделать процесс лечения более эффективным [14].

Научные исследования обоснованной интерпретации степени нарушений КЖ и их изменений в процессе мониторинга позволяют сформировать доказательную базу, на основе которой возможна разработка клинических рекомендаций и их использование врачами в рутинной практике [15]. Отечественный и международный опыт специалистов в области медицины связывают преимущества метода оценки КЖ с перспективой его внедрения в клиническую практику и возможностью учета индивидуальных особенностей больного с получением напрямую информации о его состоянии, малозатратностью технологии, наличием

Таблица 1. Сведения о структуре ренальной дисфункции и факторах риска ее развития у пациентов, пролеченных от ЗНО

Table 1. Information on the structure of renal dysfunction and risk factors for its development in patients treated for malignant neoplasms

Источник <i>Literature source</i>	Характеристика исследования <i>Study characteristics</i>	Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов, пролеченных от ЗНО, % <i>Decrease in glomerular filtration rate in patients treated for cancer, %</i>	Снижение функции канальцев почек у пациентов, пролеченных от ЗНО, % <i>Decrease in renal tubular function in patients treated for cancer, %</i>	Артериальная гипертензия у пациентов, пролеченных от ЗНО, % <i>Arterial hypertension in patients treated for cancer, %</i>	Факторы риска дисфункции почек у пациентов, пролеченных от ЗНО, % <i>Risk factors for renal dysfunction in patients treated for cancer, %</i>
R.L. Mulder et al., 2013 [9]	$n = 920$, катамнез 20 лет $n = 920$, follow-up 20 years	10	Не описано в данном источнике <i>Not described in this source</i>	Не описано в данном источнике <i>Not described in this source</i>	Изофосфамид, цисплатин > 500 мг/м ² Нефрэктомия Старший возраст <i>Isophosphamide, cisplatin > 500 mg/m² Nephrectomy Older age</i>
S.L. Knijnenburg et al., 2012 [10]	$n = 1442$, катамнез 12,1 года $n = 1442$, follow-up 12.1 years	4,5	8,8	14,8	Нефрэктомия Лучевая терапия (ЛТ) Изофосфамид, цисплатин ≥ 1 г/м ² <i>Nephrectomy Radiation therapy (RT) Isophosphamide, cisplatin ≥ 1 g/m²</i>
O. Oberlin et al., 2009 [11]	$n = 183$, катамнез 10 лет $n = 183$, follow-up 10 years	21	24	Не описано в данном источнике <i>Not described in this source</i>	Острая нефротоксичность ЛТ Нефрэктомия <i>Acute nephrotoxicity RT Nephrectomy</i>
A. Schiavetti et al., 2015 [12]	$n = 35$, катамнез > 5 лет $n = 35$, follow-up > 5 years	23	Не описано в данном источнике <i>Not described in this source</i>	3	

доказательной базы многолетних научных исследований, подтверждающих высокий научный и практический потенциал данных о КЖ пациента, а также имеющийся большой арсенал стандартизированных опросников [16].

Целью настоящего исследования было изучение КЖ пациентов со ЗНО почек на этапах реабилитации.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ЛРНЦ РП). В ЛРНЦ РП проходят реабилитацию дети и подростки со ЗНО после окончания ПОТ. В анализ включены данные, собранные за период 2019–2023 гг.

Реабилитационные программы предусматривают следующие составляющие: медицинскую, физическую, включая оценку физического развития, диагностику и коррекцию моторного дефицита, функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, и психологическую, включая определение возможного когнитивного дефицита и применение соответствующих методик нейропсихологической коррекции.

Была сформирована клиническая группа из 141 пациента, госпитализированного в ЛРНЦ РП в 2019–2023 гг. Все дети находились в ремиссии ЗНО, длительность периода после окончания лечения составила 6 мес и более. Соотношение м:д в исследуемой группе составило 1:1,61 (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика группы пациентов с опухолями почек

Table 2. Characteristics of the group of patients with kidney tumors

Показатель <i>Parameter</i>	ОВ <i>WT</i>
Число пациентов <i>Number of patients</i>	141
Пол <i>Gender</i>	
мальчики <i>boys</i>	54
девочки <i>girls</i>	87
Средний возраст на начало наблюдений, мес <i>Average age at the beginning of observations, months</i>	42,2
Средняя продолжительность ремиссии до 1-го заезда в ЛРНЦ РП, мес <i>Average duration of remission before the 1st check-in to the CRRC "Russkoe Pole", months</i>	55,0

Подавляющее число пациентов были младше 12 лет. Средний возраст детей составил $3,52 \pm 0,23$ года. Код заболевания С64 включает ЗНО почек и мочевыделительной системы: ОВ моно- и билатеральная, светлоклеточная саркома (табл. 3).

Для оценки возможного влияния ПОТ на КЖ выполнен сравнительный анализ значения параметров у 160 пациентов ЛРНЦ РП с костными саркомами (С40–41) и здоровыми детьми. Данные для группы сравнения КЖ детей, проживающих в Москве и не имеющих онкологической патологии (мальчики и девочки, $n = 51$, 49 % мальчиков), а также их родителей ($n = 51$) взяты из опубликованной работы Г.Я. Цейтлина и соавт., 2019 г. [17].

Таблица 3. Число пациентов, включенных в исследование

Table 3. Number of patients included in the study

Вариант опухоли Tumor variant	Все возрасты All ages	< 12 лет < 12 years	≥ 12 лет ≥ 12 years
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	126	109	17
Билатеральная ОВ Bilateral WT	11	11	0
Саркома светлоклеточная Clear-cell sarcoma	4	3	1
Всего Total	141	123	18

Все дети и родители заполняли соответствующие возрасту формы общего опросника оценки КЖ PedsQuality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL), который предназначен для оценки КЖ детей и подростков 5–18 лет и включает формы для заполнения детьми и родителями. Он состоит из 23 вопросов, объединенных в следующие шкалы: физическое функционирование – ФФ (8 вопросов); эмоциональное функционирование – ЭФ (5 вопросов); социальное функционирование – СФ (5 вопросов); жизнь в школе – ЖШ (5 вопросов). После процедуры шкалирования опросника (перевода необработанных данных в баллы КЖ) рассчитываются значение психосоциального компонента КЖ (психосоциальное функционирование, ПСФ) и суммарный балл по всем шкалам опросника (суммарная шкала, СШ).

КЖ оценивалось детьми и их родителями после окончания ПОТ согласно опроснику PedsQL 4,0 (детская и родительская версии). Первый опрос проводился при поступлении, повторный – перед выпиской из ЛРНЦ РП после 14-дневного или расширенного 30-дневного курсов реабилитации.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических методов и программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019. Оценка достоверностей различий показателей в группах сравнения и в динамике сделана на основании 95% доверительного интервала и t-критерия Стьюдента.

Таблица 4. Показатели КЖ пациентов ($M \pm m$), детская и родительская формы опросника

Table 4. Indicators of patients' QOL ($M \pm m$), child and parent forms of the questionnaire

КЖ QOL	ФФ PF	ЭФ EF	СФ SF	ЖШ SL	ПСФ PSF	СШ TS
Детская форма опросника Children's questionnaire form						
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	70,40 ± 1,90	63,79 ± 1,91	72,80 ± 2,30	60,64 ± 2,07	65,79 ± 1,75	66,84 ± 1,59
Билатеральная ОВ Bilateral WT	72,22 ± 2,81	60,00 ± 7,30	66,67 ± 4,47	56,67 ± 4,94	61,11 ± 3,88	64,98 ± 3,13
Светлоклеточная саркома Clear cell sarcoma	89,58 ± 1,47	80,00 ± 3,54	95,00 ± 2,04	83,33 ± 3,12	86,11 ± 1,42	87,32 ± 1,43
Родительская форма опросника Parent questionnaire form						
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	65,02 ± 1,64	61,56 ± 1,54	73,52 ± 1,73	53,85 ± 1,70	63,89 ± 1,35	64,07 ± 1,28
Билатеральная ОВ Bilateral WT	74,15 ± 5,08	64,09 ± 4,36	76,82 ± 5,01	68,33 ± 5,83	70,00 ± 3,47	71,46 ± 3,87
Светлоклеточная саркома Clear cell sarcoma	60,94 ± 3,76	70,00 ± 2,24	87,50 ± 6,02	51,67 ± 3,12	72,29 ± 3,31	67,48 ± 1,41

Результаты и их обсуждение

Профиль показателей КЖ пациентов ($M \pm m$) по детской и родительской формам опросника PedsQL представлен в табл. 4. Родители пациентов с монолатеральной локализацией опухоли были более критичны в оценке всех без исключения параметров КЖ после проведения реабилитационного лечения. Сравнение результатов тестирования детей и родителей выявило статистически значимые различия, $p < 0,05$. При билатеральной ОВ родители, наоборот, удовлетворены полученными результатами в значительно большей степени, хотя зафиксирована значимость различий, $p > 0,05$. Светлоклеточная саркома была диагностирована только у 4 пациентов, поэтому из-за малочисленности подгруппы они были исключены из сравнительного анализа КЖ.

Сравнение полученных в исследовании показателей КЖ пациентов до и после реабилитации свидетельствует о том, что проводимое реабилитационное лечение мультидисциплинарной командой специалистов в ЛРНЦ РП является эффективным мероприятием, улучшающим параметры жизнедеятельности. Динамика изменения параметров КЖ в наибольшей степени характерна для ФФ, ЭФ и СШ (рис. 2).

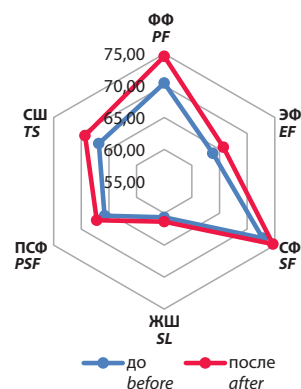


Рис. 2. Показатели КЖ пациентов с диагнозом монолатеральной ОВ до и после реабилитации (детская форма опросника)

Fig. 2. Indicators of QOL of patients with a diagnosis of monolateral WT before and after rehabilitation (children's questionnaire form)

Как показывают результаты изучения КЖ у пациентов со ЗНО почек, самыми чувствительными параметрами являются ФФ и СШ [16, 17].

В настоящем исследовании проанализирован прирост Δ -показателей КЖ после рутинной госпитализации с проведением стандартного 14-дневного реабилитационного протокола (обязательное медицинское страхование, ОМС) и после 30-дневного протокола клинической апробации (бюджет). Протокол клинической апробации проводится по расширенной программе реабилитации.

Сравнение данных по ОМС и клинической апробации (детская форма опросника) не выявляет достоверного различия в приросте КЖ ни по одному виду функционирования. По родительской форме опросника выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) различие прироста КЖ (СШ) в пользу протокола клинической апробации.

В наших предыдущих исследованиях и работах других авторов приведены данные о том, что оценки КЖ пациентов со ЗНО, сделанные родителями, как правило, ниже, чем детские, что мы видим и при сравнении КЖ у пациентов с ОВ (рис. 3).

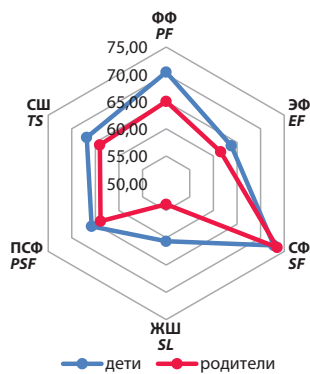


Рис. 3. Показатели КЖ пациентов с моностеральной ОВ по оценке детей и родителей до начала курса реабилитации

Fig. 3. Quality of life indicators of patients with monolateral WT according to the assessment of children and parents before the start of the rehabilitation course

Оценивая исходное КЖ при поступлении в ЛРНЦ РП, следует отметить, что пациенты с ОВ имеют различия в зависимости от специфики опухолевого процесса (рис. 4). Объем первичной опухоли билатерального распространения ОВ, как правило, предполагает более интенсивное хирургическое и химиотерапевтическое лечение, это нашло свое отражение в более низких параметрах КЖ по сравнению с аналогичными позициями у пациентов с моностеральным характером ОВ (см. табл. 4). Независимо от объема опухолевого процесса КЖ пациентов с ОВ уступает по всем параметрам КЖ здоровых детей. Различия представлены на уровне тенденции, уровень достоверности различий не достигнут.

Учитывая то, что максимальные колебания значений параметров КЖ приходятся на ФФ и СШ, в дальнейшем в описание результатов чаще включались

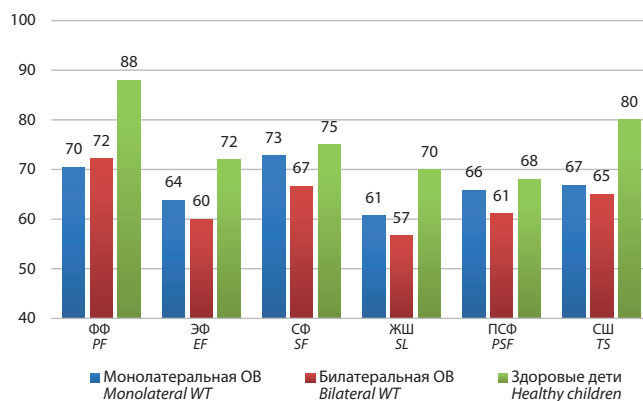


Рис. 4. Параметры КЖ у пациентов исследуемой группы

Fig. 4. Parameters of QOL in patients of the study group

именно они. В целях оценки значения специфической ПОТ в формировании поздних токсических эффектов терапии было выполнено сравнение параметров КЖ у пациентов с ОВ (С64) и костными саркомами (С40–С41) (рис. 5). Больные с ОВ имеют более высокое КЖ по ФФ и СШ, что позволяет рассматривать проводимую им ПОТ как более щадящую по сравнению с терапией костных сарком.

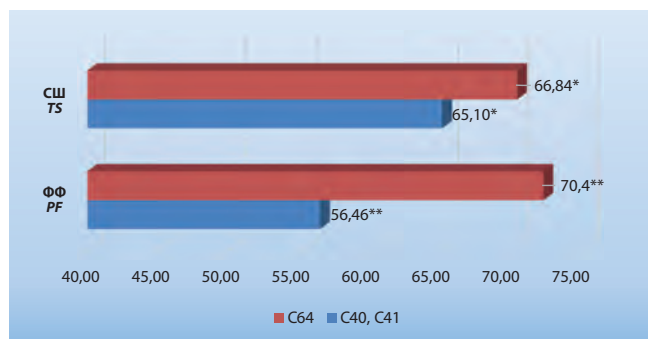


Рис. 5. Сравнение параметров КЖ (детская анкета) пациентов с ОВ и костными саркомами. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Fig. 5. Comparison of QOL parameters (children's questionnaire) in patients with WT and bone sarcomas. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Выполнен анализ зависимости КЖ пациентов с моностеральной ОВ от их возраста на момент заболевания. Пациенты младшего школьного возраста в диапазоне 0–10 лет имеют аналогичные показатели КЖ (табл. 5). Поэтому мы укрупнили подгруппы сравнения, выделив детей старшего школьного возраста.

Таблица 5. КЖ в зависимости от возраста на момент заболевания

Table 5. QOL depending on age at the time of the disease

Показатель Parameter	Возраст на момент заболевания, годы Age at the time of the disease, years					
	0–5		6–10		11–16	
КЖ QOL	ФФ PF	СШ TS	ФФ PF	СШ TS	ФФ PF	СШ TS
Моностеральная ОВ Monolateral WT	70,35	66,84	70,98	69,25	88,54	78,62

У пациентов с моностеральной ОВ старшего школьного возраста (≥ 12 лет) ФФ и СШ были выше, чем у детей младшей возрастной подгруппы (табл. 6).

Таблица 6. Показатели КЖ у пациентов со ЗНО почек

Table 6. QOL indicators in patients with malignant neoplasms of the kidneys

КЖ QOL	ФФ PF			СШ TS		
Возраст на момент анкетирования Age at the time of the survey	Все возрасты All ages	< 12 лет < 12 years	≥ 12 лет ≥ 12 years	Все возрасты All ages	< 12 лет < 12 years	≥ 12 лет ≥ 12 years
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	70,40 ± 1,90	68,03 ± 1,92	82,08 ± 1,95	66,84 ± 1,59	65,06 ± 1,61	75,87 ± 1,67

Проведение реабилитационных программ приводит к увеличению параметров КЖ пациентов независимо от локализации опухолевого процесса после курса реабилитации (рис. 6).



Рис. 6. Показатели КЖ после проведения курса реабилитационной терапии

Fig. 6. Indicators of QOL after a course of rehabilitation therapy

Попытка определить статистически значимые различия КЖ по мере удлинения ремиссии выявила тенденцию улучшения КЖ. По мере взросления и увеличения длительности клинического наблюдения КЖ пациентов улучшается, но не достигает популяционных показателей, а через 10 лет прирост КЖ нивелируется (табл. 7).

В ходе проведения сравнительного анализа результатов тестирования КЖ пациентов с монолатеральной ОВ на разных сроках наблюдения различия СШ являются статистически значимыми ($p < 0,01$) в первые 3 года и на 7–9-й годы ремиссии. ФФ значимо различается в первые 6 лет и в интервале 7–9 лет ремиссии (табл. 8).

Заключение

Оценка КЖ пациентов с ОВ отражает влияние поздних эффектов ПОТ на снижение КЖ по сравнению с популяционными показателями здоровых детей и подростков и возможности реабилитации. Методика оценки КЖ подтверждает эффективность проведения реабилитационных технологий у пациентов со ЗНО почек; после проведения реабилитационного лечения независимо от типа опухоли отмечают прирост значений параметров КЖ. Определяется тенденция более низкого КЖ у пациентов с билатеральным поражением.

Реабилитация пациентов с ОВ в рамках протокола клинической апробации демонстрирует более высокую эффективность терапии по оценке родителей.

Оценки КЖ, сделанные родителями больных с ОВ, ниже показателей в детских формах PedsQL независимо от объема опухолевого поражения и возраста пациентов. Проведение реабилитационных программ приводит к увеличению параметров КЖ пациентов во всех возрастных категориях.

Наиболее низкое КЖ наблюдается у пациентов с ОВ в первые 3 года после окончания ПОТ, что должно мотивировать специалистов и родителей максимально рано начинать реабилитацию. КЖ у больных с ОВ растет по мере удлинения ремиссии. Максимальных значений ФФ и СШ они достигают в интервале 7–9 лет наблюдения. На 10–12-й год ремиссии показатели КЖ снижаются, вероятно, в силу кумулятивного эффекта иных медико-социальных факторов риска, препятствуя достижению популяционного уровня КЖ.

Таблица 7. Показатели КЖ пациентов ($M \pm m$) в зависимости от длительности ремиссии — детская и родительская формы опросника

Table 7. Indicators of the QOL of patients ($M \pm m$) depending on the duration of remission — child and parent forms of the questionnaire

Показатель Parameter	Длительность ремиссии, годы Duration of remission, years							
	0–3		4–6		7–9		10–12	
КЖ QOL	ФФ PF	СШ TS	ФФ PF	СШ TS	ФФ PF	СШ TS	ФФ PF	СШ TS
Детская форма опросника Children's questionnaire form								
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	66,88 ± 3,02	64,34 ± 2,32	71,88 ± 2,92	69,50 ± 2,93	84,64 ± 3,62	76,36 ± 3,02	67,86 ± 7,86	62,58 ± 6,37
Билатеральная ОВ Bilateral WT	65,63 ± 9,38	58,7 ± 4,35	74,11 ± 3,18	66,77 ± 4,21	—	—	—	—
Родительская форма опросника Parent questionnaire form								
Монолатеральная ОВ Monolateral WT	63,44 ± 3,02	63,87 ± 2,32	62,03 ± 2,92	61,89 ± 2,93	72,92 ± 3,62	67,48 ± 3,02	59,82 ± 7,86	46,43 ± 6,37
Билатеральная ОВ Bilateral WT	60,94 ± 9,38	64,67 ± 4,35	78,13 ± 3,18	72,98 ± 4,21	—	—	—	—

Таблица 8. Значения *p*-value при попарном сравнении КЖ (ФФ и СШ) групп пациентов с молатеральной ОБ с разными сроками ремиссии, детская форма опросника

Table 8. *P*-value values in a pairwise comparison of QOL (PF and TS) in groups of patients with monolateral WT with different periods of remission, children's questionnaire form

Ремиссия, годы Remission, years ↓→	КЖ (СШ↓ ФФ→) QOL (TS↓ PF→)	0–3	4–6	7–9	10–12
		66,88	71,88	84,64	67,86
0–3	64,34	—	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
4–6	69,50	$p > 0,05$	—	$p < 0,05$	$p > 0,05$
7–9	76,36	$p < 0,01$	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
10–12	62,58	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	—

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рыков М.Ю. Лекции по детской онкологии для студентов медицинских вузов. Сеченовский Университет. М., 2019. [Rykov M.Yu. Lectures on pediatric oncology for students of medical universities. Sechenov University. M., 2019. (In Russ.)].
2. Spreafico F., Fernandez C.V., Brok J., Nakata K., Nakata K., Vujanec G., Geller J.I., Gessler M., Maschietto M., Behjati S., Polanco A., Painsil V., Luna-Fineman S., Pritchard-Jones K. Wilms tumour. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):75. doi: 10.1038/s41572-021-00308-8.
3. Zdrojowy R., Sawicz-Birkowska K., Apoznański W., Patkowski D., Szydełko T., Pietras W., Dembowski J. Adult Wilms tumour. Int Urol Nephrol. 2011;43(3):691–6. doi: 10.1007/s11255-010-9868-7.
4. Francis D., Olsen N.J. Adult nephroblastoma. Scand J Urol Nephrol. 1977;11(3):305–8. doi: 10.3109/00365597709179971.
5. Radvanský J., Slabý K., Radvanská J., Malis J., Eckschalger T., Sulc J., Safárová M., Kolský A., Procházka M., Gilík J. Pozdní následky Wilmsova tumoru a jeho léčby u pacientů léčených v letech 1980–2001 na jediném pracovišti [Late effect of treatment of nephroblastoma in patients treated in 1980–2001 in a single center]. Klin Onkol. 2010;23(4):245–55.
6. Huang I.-C., Thompson L.A., Chi Y.-Y., Knapp C.A., Revicki D.A., Seid M., Shenkman E.A. The Linkage between Pediatric Quality of Life and Health Conditions: Establishing Clinically Meaningful Cutoff Scores for the PedsQL. Value Health. 2009;12(5):773–81. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00487.x.
7. Saha H., Ghosh D., Biswas S.K., Mishra P.K., Saha K., Chatterjee U. Synchronous Bilateral Wilms Tumor: Five-Year Single-Center Experience with Assessment of Quality of Life. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2019;24(1):52–60. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_42_18.
8. Cozzi D.A., Ceccanti S., Frediani S., Schiavetti A., Cozzi F. Chronic kidney disease in children with unilateral renal tumor. J Urol. 2012;187(5):1800–5. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.109.
9. Bernal S.S., Vallejo O.G., Sánchez Sánchez A., Hernández C.M., Berrío J.R., Parra Gelderet B.A. Late effects of Wilms' tumor treatment. Cir Pediatr. 2024;37(3):116–22. doi: 10.54847/cp.2024.03.13.
10. Mulder R.L., Hudson M.M., Bhatia S., Landier W., Levitt G., Constine L.S., Wallace W.H., van Leeuwen F.E., Ronckers C.M., Henderson T.O., Moskowitz C.S., Friedman D.N., Ng A.K., Jenkinson H.C., Demoer-Goldschmidt C., Skinner R., Kremer L., Oeffinge K.C. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer from the International Guideline Harmonization Group. J Clin Oncol. 2020;38(35):4194–207. doi: 10.1200/JCO.20.00562.
11. Knijnenburg S.L., Mulder R.L., Schouten-Van Meeteren A.Y., Bökenkamp A., Blufpand H., van Dulmen-den Broeder E., Veening M.A., Kremer L., Jaspers M. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD008944. doi: 10.1002/14651858.CD008944.pub2.
12. Oberlin O., Fawaz O., Rey A., Niaudet P., Ridola V., Orbach D., Bergeron C., Defachelles A.S., Gentet J.-C., Schmitt C., Rubie H., Munzer M., Plantaz D., Deville A., Minard V., Corradini N., Leverger G., de Vathaire F. Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. J Clin Oncol. 2009;27(32):5350–5. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5257.
13. Schiavetti A., Altavista P., De Luca L., Andreoli G., Megaro G., Versacci P. Long-term renal function in unilateral non-syndromic renal tumor survivors treated according to International Society of Pediatric Oncology protocols. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(9):1637–44. doi: 10.1002/pbc.25558.
14. Mouelhi Y., Jouve E., Castelli C., Gentile S. How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. Health Qual Life Outcom. 2020;18:136. doi: 10.1186/s12955-020-01344-w.
15. Никитина Т.П., Ионова Т.И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии. Педиатрический вестник Южного Урала. 2022;(1):4–18. doi: 10.34710/Chel.2022.94.65.002. [Nikitina T.P., Ionova T.I. Actual aspects of quality of life research in pediatrics. Pediatricheskiiy vestnik Yuzhnogo Urals = Pediatric Bulletin of the Southern Urals. 2022;(1):4–18. (In Russ.)].
16. Моисеенко Е.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А., Ионова Т.И. Показатели качества жизни у детей в ремиссии онкологического заболевания и у их родителей. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2013;21–22:91–103. [Moiseenko E.I., Nikitina T.P., Kurbatova K.A., Ionova T.I. Quality of life indicators in children in cancer remission and in their parents. Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni = Bulletin of the Interethnic Center for Quality of Life Research. 2013;21–22:91–103. (In Russ.)].
17. Цейтлин Г.Я., Кокорева М.Е., Карелин А.Ф., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Зинковская А.В., Ионова Т.И. Качество жизни детей с опухолями головного мозга и их родителей после медико-социальной реабилитации. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2019;33–34:7–18. [Tseitlin G.Ya., Kokoreva M.E., Karelin A.F., Nikitina T.P., Porfirieva N.M., Zinkovskaya A.V., Ionova T.I. Quality of life of children with brain tumors and their parents after medical and social rehabilitation. Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni = Bulletin of the Interethnic Center for Quality of Life Research. 2019;33–34:7–18. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 24.03.2025. Принята в печать: 07.05.2025.

Article was received by the editorial staff: 24.03.2025. Accepted for publication: 07.05.2025.

Особенности диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии у детей

П.В. Краличкин, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков, Г.А. Новичкова

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

Контактные данные: Павел Викторович Краличкин pavel.kralichkin@dgoi.ru

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — это клональное Rh-негативное миелопролиферативное новообразование с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом, а также высоким риском развития тромбозов и/или кровотечений. Клиническая картина при ЭТ у детей вариабельна: в отличие от взрослых, у которых на первый план выходят геморрагические и тромботические события, большинство пациентов детского возраста не имеет клинических проявлений, кроме изменений в гемограмме. Критерии, применяемые для диагностики, а также определения факторов риска у взрослых пациентов не применимы для пациентов детского возраста. Терапевтические рекомендации, используемые для взрослых пациентов с ЭТ также не могут однозначно применяться у пациентов детского возраста. Кроме того, генетический профиль ЭТ у детей радикально отличается от такового у взрослых, что выражается в различной частоте соматических драйверных мутаций и большем количестве трижды-негативных случаев.

Цель данной работы — продемонстрировать особенности клинико-лабораторной картины, течения и терапии ЭТ у детей и подростков.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, патогенез, терапия

Для цитирования: Краличкин П.В., Пшонкин А.В., Жарков П.А., Новичкова Г.А. Особенности диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):82–9.

Информация об авторах

П.В. Краличкин: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

А.В. Пшонкин: к.м.н., доцент ВАК, врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Pshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

П.А. Жарков: д.м.н., доцент ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России, e-mail: Novichkova.Galina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Вклад авторов

П.В. Краличкин: 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

А.В. Пшонкин, П.А. Жарков, Г.А. Новичкова: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

The features of the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia in children

P.V. Kralichkin, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov, G.A. Novichkova

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

Essential thrombocythemia (ET) is a type of myeloproliferative neoplasm with uncontrolled production of megakaryocytes. It is characterized by the presence of large and giant megakaryocytes in the bone marrow, which leads to an increase in platelet count. This condition can cause both thrombosis and bleeding. In children, the clinical presentation of ET can vary. Unlike adults, who often experience hemorrhagic and thrombotic events, most pediatric patients do not have any symptoms. Instead, they may only have changes in their blood count. The diagnostic criteria and risk factors for ET in adults are not directly applicable to children. Similarly, the treatment recommendations for adults with ET cannot be directly applied to children. The genetic profile of ET in children also differs from that in adults, leading to differences in the frequency of specific driver mutations and the number of cases of the disease.

The aim of this study is to describe the clinical and laboratory features, course, and treatment of ET in children and adolescents.

Key words: essential thrombocythemia, pathogenesis, therapy

For citation: Kralichkin P.V., Pshonkin A.V., Zharkov P.A., Novichkova G.A. The features of the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):82–9.

Information about the authors

P.V. Kralichkin: Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Pshonkin@dgoi.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Novichkova.Galina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Authors' contribution

P.V. Kralichkin: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume, scientific editing of the article
A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov, G.A. Novichkova: article design development, scientific editing of the article

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

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

Введение

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу заболеваний крови, характеризующихся клональной экспансией аномальных гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников, что приводит к избытку форменных элементов крови. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — это клональное Ph-негативное МПН с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге (КМ), тромбоцитозом, а также высоким риском развития тромбозов и/или кровотечений [1]. ЭТ является одним из трех классических *BCR::ABL*-негативных МПН, согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г., связанных с драйверными мутациями генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*, которые также включают истинную полицитемию (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ) [2, 3].

Помимо общей молекулярно-генетической основы данную группу *BCR::ABL*-негативных МПН объединяют схожая клиничко-лабораторная картина и исход по заболеванию.

По данным G. Barosi et al., примерно у 15 % пациентов с ЭТ и ИП с течением времени возможна трансформация в пост-ЭТ или пост-ИП миелофиброз [4].

МПН включены в категорию миелоидных новообразований и острых лейкозов Международной консенсусной классификации 2022 г., которая также включает острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС) [3, 5].

Цель работы — на основании доступных опубликованных данных продемонстрировать особенности клиничко-лабораторной картины, течения и терапии ЭТ у детей и подростков.

Эпидемиология

Заболеваемость ЭТ у детей, по данным метаанализа, проведенного G. Titmarsh et al., представлена в диапазоне от 0,004 до 0,11 на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 16 лет, в то время как заболеваемость у взрослых гораздо выше и составляет 1,03 на 100 000 населения (95 % доверительный интервал 0,58–1,80) [6].

Клиническая картина

Клиническая картина при ЭТ у детей вариабельна: в отличие от взрослых, у которых на первый план выходят геморрагические и тромботические события,

большинство пациентов детского возраста не имеют клинических проявлений, кроме изменений в гемограмме, однако у части больных детского возраста ЭТ может сопровождаться микрососудистыми нарушениями (цефалгия, головокружение и акральные парестезии). Трансформация заболевания во вторичный миелофиброз или ОМЛ у детей происходит редко [7, 8].

Патогенез

Ключевым в понимании патогенеза ЭТ стал 2005 г., так как впервые при ЭТ была описана точечная мутация в экзоне 14 гена *JAK*, приводящая к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 (V617F). Ген *JAK* расположен на длинном плече 9-й хромосомы в регионе 9p24 и кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу, играющую ключевую роль в передаче сигнала от различных рецепторов гемопоэтических факторов роста [9–12].

В дальнейшем были описаны дополнительные драйверные мутации при *BCR::ABL*-негативных МПН. Так, при *JAK2* V617F-отрицательной ИП была описана дополнительная драйверная мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [13]. Другими драйверными мутациями при ЭТ являются мутации в генах *CALR* (расположен на коротком плече 19-й хромосомы в регионе 19p13.2) [14, 15] и *MPL* (расположен на коротком плече 1-й хромосомы в регионе 1p34) [16].

Среди этих 3 генов мутации в гене *JAK2* являются наиболее часто встречаемыми — около 98 % случаев при ИП (95 % мутация в гене *JAK2* V617F и 3 % мутация в экзоне 12 гена *JAK2*), 50–60 % случаев при ЭТ и 55–65 % случаев при ПМФ [17, 18]. Мутации генов *CALR* и *MPL* крайне редко встречаются при классической ИП [19, 20], в то время как при ЭТ частота встречаемости мутаций в этих генах оценивается в 20–25 % и 3–4 % соответственно, а при ПМФ — в 20–25 % и 6–7 % соответственно [21].

Генетический ландшафт у пациентов детского и взрослого возраста с ЭТ также сильно отличается. По данным M. Sobas et al., у взрослых пациентов с ЭТ соматическая драйверная мутация гена *JAK2* V617F была верифицирована у 48,5 %, мутация в гене *CALR* — у 14,5 %, мутация в гене *MPL* — у 0,9 % больных. Стоит отметить, что у 27 % пациентов взрослого возраста не была выявлена ни одна из вышеуказанных драйверных мутаций (так называемые трижды-негативные (ТН) формы Ph-негативных МПН). У пациентов детского возраста наблюдается большее количество ТН случаев

и меньший процент соматических драйверных мутаций генов *JAK2* V617F, *CALR*, а также *MPL* [22].

Как описывалось выше, по данным разных авторов, приблизительно у 10–15 % взрослых пациентов с ЭТ или ПМФ не детектируется ни одна из драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, описанных при *BCR::ABL*-негативных МПН. Стандартным методом детектирования драйверных мутаций является секвенирование по Сэнгеру, имеющее чувствительность по аллельной нагрузке от 20 %, при более низкой аллельной нагрузке выявить драйверную мутацию можно при проведении тестирования более высокочувствительными методами. Однако из-за низкой встречаемости во взрослой популяции ТН по драйверным мутациям *BCR::ABL*-негативных МПН (5–10 %), рутинной необходимости применения других, отличных от секвенирования по Сэнгеру, методов нет [18].

Одним из доказательств патогенетической роли драйверных мутаций при МПН является происхождение данных генетических событий на уровне стволовых клеток с постоянной активацией JAK–STAT-сигнального пути и индукции мутантного фенотипа МПН, управляемого генами *JAK2*, *CALR* и *MPL* у мышей [10, 23]. Имеются данные, что мутации генов *JAK2* и *MPL* напрямую активируют JAK2–STAT-сигнальный путь, что приводит к клональной миелолипролиферации, которая, в свою очередь, является цитокин-независимой или гиперчувствительной [16, 24].

Патогенез миелолипролиферации при мутации гена *CALR* менее ясен, однако одним из механизмов может являться связывание мутантного *CALR* с внеклеточным доменом *MPL* в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к димеризации и его переносу на поверхность клетки, а также к активации JAK–STAT-сигнального пути [25, 26]. В исследовании на мышиных моделях с мутантным *CALR* было показано, что ключевым эффектом было развитие тромбоцитоза и фенотипа ЭТ [27].

Согласно данным, представленным в литературе на сегодняшний день, фенотипическое разнообразие

вариантов МПН обусловлено дополнительными взаимодействиями с другими сопутствующими мутациями и различиями в конформациях специфических рецепторов цитокинов. Последние, в свою очередь, приводят к различным эффектам сигнализации для ЕроR (рецептор эритропоэтина) и *MPL* [23, 25]. Дополнительные факторы, обуславливающие разнообразие фенотипов при драйверных событиях МПН, включают в себя вариации интенсивности сигнала, которые часто связаны с аллельной нагрузкой, а также специфичность сигналов от STAT5, STAT1 и STAT3 [28].

Исследования на мышиных моделях подтверждают различия в фенотипах, наблюдаемые у пациентов с различными мутациями [29, 30]. Однако основные механизмы, позволяющие данным мутациям приводить к различным фенотипам МПН, остаются недостаточно изученными [31–34].

Патогенетическая роль мутаций, отличных от мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, при *BCR::ABL*-негативных МПН остается менее понятной. Согласно имеющимся данным, мутации в генах, участвующих в эпигенетической (*ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*) или транскрипционной (*TP53*, *IKZF1*, *NF-E2*, *CUX1*) регуляции, а также регуляции РНК-сплайсинга (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*), могут способствовать прогрессированию заболевания и последующей бластной трансформации [35, 36].

Диагностика

Диагностика ЭТ должна основываться на комплексной оценке клинических, морфологических и лабораторных признаков согласно последним критериям ВОЗ от 2022 г. [3]. Критерии диагностики ЭТ представлены в табл. 1.

Для установления диагноза ЭТ необходимо наличие всех 4 больших критериев или первых 3 больших критериев и малого критерия. Данные критерии диагностики успешно применяются у взрослых, отдельно детских критериев для постановки диагноза ЭТ в настоящее время нет.

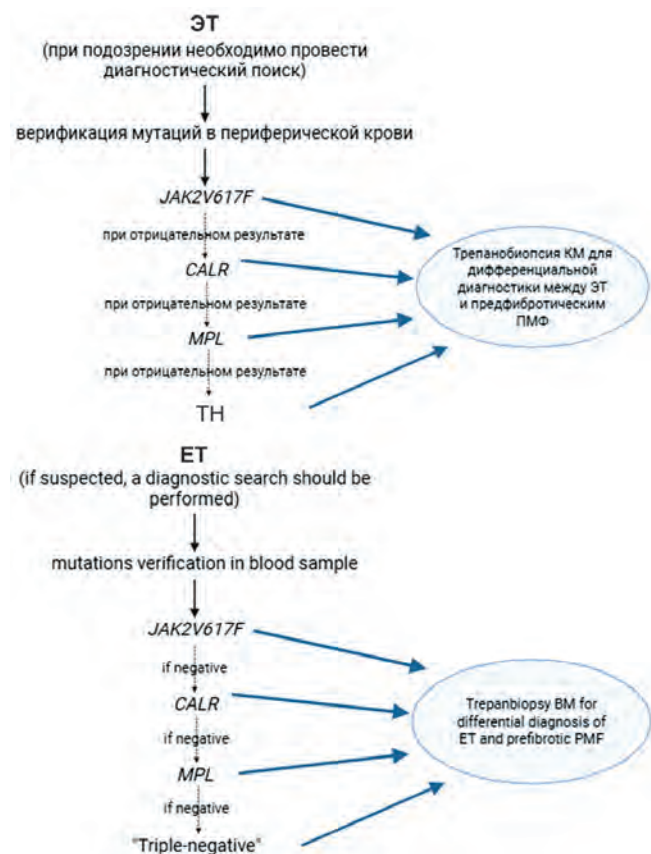
Таблица 1. Критерии диагностики ЭТ

Table 1. Diagnostic criteria for ET

Критерии Criteria	Описание Description
Большие Major	1. Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ 2. Морфологические особенности трепанобиоптата КМ: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с повышением числа увеличенных зрелых мегакариоцитов с гиперглобулированными ядрами. Нет лейкоцитоза или левого сдвига в гранулопоэзе, нет омоложения эритроидного ростка, очень редко незначительное (степень I) увеличение ретикулиновых волокон 3. Нет критериев ВОЗ для <i>BCR::ABL1</i>-позитивного хронического миелолейкоза, ИП, ПМФ, МДС или других миелоидных новообразований 4. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>
Малый Minor	1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$ 2. Bone marrow (BM) biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage, with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated staghorn-like nuclei, infrequently dense clusters; no significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis; no relevant BM fibrosis 3. Diagnostic criteria for <i>BCR::ABL1</i>-positive CML, PV, PMF, or other myeloid neoplasms are not met 4. <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation
	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза Presence of a clonal marker or absence of evidence of reactive thrombocytosis

С учетом редкости представленной нозологии у пациентов младше 18 лет подавляющее большинство случаев тромбоцитоза в клинической практике имеют неклональную природу и связаны со спектром не связанных между собой состояний, таких как инфекции, воспаление, послеоперационный период, спленэктомия и дефицит железа, которые, в свою очередь, требуют проведения активных диагностических мероприятий и только при их исключении необходим поиск миелопролиферативного заболевания [7].

Основные этапы диагностики ЭТ представлены на рисунке.



Алгоритм диагностики ЭТ

ET diagnostic algorithm

Таблица 2. Критерии диагностики пост-ЭТ миелофиброза [4]

Table 2. Diagnostic criteria post-ET myelofibrosis [4]

Критерии Criteria	Описание Description
Большие Major	- Наличие в анамнезе подтвержденного диагноза ЭТ - Фиброз КМ grade ≥ 2 - Previous established diagnosis of ET - BM fibrosis of grade ≥ 2
Малый Minor	- Анемия со снижением гемоглобина на ≥ 20 г/л от исходного уровня - Лейкоэритробластический мазок периферической крови - Спленомегалия с увеличением более чем на 5 см от инициального уровня - Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови - Развитие конституциональных симптомов - Anemia and a > 20 g/L decrease from baseline hemoglobin concentration - Leukoerythroblastosis - Increase in palpable splenomegaly of > 5 cm from baseline or the development of a newly palpable splenomegaly - Elevated lactate dehydrogenase level above the reference range - Development of the following constitutional symptoms

Трепанобиопсия КМ с последующей морфологической верификацией необходима для постановки точного морфологического диагноза ЭТ и исключения других миелоидных новообразований, в частности префибротического ПМФ. Для морфологической картины КМ при ЭТ в большинстве случаев характерна нормальная общая клеточность с повышенным количеством мегакариоцитов. Мегакариоциты в основном имеют большой или гигантский размер, являются гипердольчатыми и распределены в «рыхлых» скоплениях, плотные скопления мегакариоцитов встречаются редко [3].

В отличие от ЭТ мегакариоциты при префибротическом ПМФ демонстрируют аномальное созревание с гиперхромными и нерегулярно складчатыми ядрами и образуют плотные скопления. Мегакариотарная атипия, наблюдаемая при префибротическом ПМФ, включает повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, нерегулярное скопление хроматина и луковичеобразный вид, часто связанный с повышенной «фоновой» гранулоцитарной пролиферацией и повышенным ретикулиновым фиброзом [37]. При дифференциальной диагностике ЭТ и префибротического ПМФ у взрослых необходимо также учитывать такие лабораторные показатели, как активность сывороточной лактатдегидрогеназы, средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците, а также морфологическую картину при оценке мазка периферической крови [37].

T. Barbui et al. в своем исследовании подтвердили прогностическую значимость отличия ЭТ и префибротического ПМФ [38]. Диагноз пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброза должен соответствовать критериям, опубликованным Международной рабочей группой по исследованиям и лечению МПН (табл. 2) [4].

Необходимо отметить тот факт, что описываемые гистологические особенности ЭТ, пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброза характерны для взрослых. У детей картина кроветворения, описываемая морфологами при BCR::ABL-негативных МПН, имеет особенности, связанные с возрастом пациента: у детей в отличие от взрослых отмечается повышенная клеточность КМ и не описывается миелофиброз [39].

Общая и бессобытийная выживаемость при эссенциальной тромбоцитемии

Исходя из данных, представленных в литературе, возраст является главным фактором, определяющим выживаемость при ЭТ. В исследовании N. Szuber et al. с участием 361 пациента (возраст ≤ 40 лет) с МПН (291 — с ЭТ, 79 — с ИП и 63 — с ПМФ) медиана выживаемости составила 37 лет для ИП, 35 лет — для ЭТ и 20 лет — для ПМФ. Соответствующие значения, примененные к более крупной базе данных из 3023 пациентов всех возрастов, составили 22, 22 и 8 лет соответственно для пациентов в возрасте 41–60 лет и 10, 11 и 3 года для возраста старше 60 лет ($p < 0,01$) [40].

В международном исследовании T. Barbui et al., включавшем более 1104 пациентов с ЭТ ($n = 891$) или префиброзным ПМФ ($n = 180$), 10-летняя и 15-летняя общая выживаемость составила 89 %/76 % и 80 %/59 % соответственно, показатели трансформации в острый лейкоз — 0,7 %/2,1 % и 5,8 %/11,7 % соответственно, прогрессирование в миелофиброз — 0,8 %/9,3 % и 12,3 %/16,9 % соответственно [38].

В этом же исследовании префибротическая морфологическая картина КМ, возраст старше 60 лет, количество лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$, анемия и тромбоз в анамнезе были выделены авторами как независимые факторы риска, влияющие на прогноз общей выживаемости. Факторами риска, ухудшающими прогноз бессобытийной выживаемости (БСВ) без трансформации в острый лейкоз, были префибротическая морфология ПМФ, тромбоз и экстремальный тромбоцитоз (тромбоциты $> 1000 \times 10^9/\text{л}$). Факторами риска, ухудшающими прогноз БСВ без трансформации в миелофиброз, являлись префибротическая морфология ПМФ, пожилой возраст и анемия. Наличие мутации *JAK2 V617F* было связано с более низким риском фиброзной трансформации [38]. В другом международном исследовании ВОЗ, включавшем 867 пациентов с ЭТ, независимыми факторами риска были возраст старше 60 лет, количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоз в анамнезе [41].

У детей с *BCR::ABL*-негативными МПН прогностические факторы в настоящее время не определены. Проводятся попытки поиска дополнительных миелодных мутаций с помощью высокопроизводительного секвенирования, углубленное изучение системы гемостаза, однако в связи с крайней редкостью данных заболеваний у пациентов младше 18 лет единых факторов риска для детей и подростков пока не выявлено.

Факторы риска развития геморрагических осложнений

В настоящее время у взрослых пациентов риски развития тромботических осложнений при ЭТ оцениваются согласно пересмотренной шкале IPSET-тромбоз, разработанной для оценки вероятности развития тромбоза [42]. Данная шкала включает в себя 4 группы риска (представлены в табл. 3), однако вышеописанная шкала не может применяться у пациентов детского возраста.

Таблица 3. Шкала IPSET

Table 3. IPSET score

Риск Risk	Критерии Criteria
Очень низкий Very low	1. Возраст ≤ 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Дикий тип <i>JAK2</i> 1. Age ≤ 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> wild type
Низкий Low	1. Возраст ≤ 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Мутация <i>JAK2</i> 1. Age ≤ 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> mutations
Промежуточный Intermediate	1. Возраст > 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Дикий тип <i>JAK2</i> 1. Age > 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> wild type
Высокий High	1. Возраст > 60 лет 2. Тромбоз в анамнезе 3. Мутация <i>JAK2</i> 1. Age > 60 years 2. Prior thrombosis history 3. <i>JAK2</i> mutations

При экстремальном тромбоцитозе, который определяется, как элевация количества тромбоцитов в венозной крови выше $900\text{--}1000 \times 10^9$, имеет место приобретенный синдромом фон Виллебранда (фВБ), который, в свою очередь, способен вызывать кровотечения, особенно на фоне назначения дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой [43].

Одним из потенциальных механизмов, лежащих в основе приобретенного синдрома фВБ, является повышенная деградация мультимеров фВБ, опосредованная ADAMTS13, которая в свою очередь поддается коррекции циторедуктивной терапией [44, 45]. Схожие данные по изменению мультимерного профиля фВБ были получены у детей с ЭТ [46].

В исследовании S. Janjetovic et al. 64 пациента с ЭТ и ИП были продиагностированы на предмет приобретенного синдрома фВБ. Потеря высокомолекулярных мультимеров фВБ была зарегистрирована у 51,4 % больных с ИП и у 55,6 % с ЭТ, она коррелировала с повышенным количеством тромбоцитов и лейкоцитов [46].

Терапия

Гидроксимочевина (ГМ), анагредид и интерферон-альфа (ИФН- α), или пегилированный ИФН- α (пегИФН- α), считаются препаратами первой линии терапии для пациентов с ЭТ в любом возрасте.

В исследовании J. Mascarenhas et al. было продемонстрировано, что применение в течение 12 мес пегИФН- α и ГМ служит эффективным методом лечения ИП и ЭТ в отношении нивелирования клинических проявлений. Однако пегИФН- α является более эффективным препаратом в коррекции показателей гемограммы при ИП по сравнению с ЭТ, поскольку процент пациентов с ИП, достигших контроля гема-

токрита через 12 мес, был выше у больных, получавших терапию пегИФН- α , нежели у тех, кто лечился ГМ (65 % против 43 %). В то же время контроль тромбоцитов у больных ЭТ через 12 мес был схожим между этими группами пациентов (45 % против 46 %). Снижение аллельной нагрузки *JAK2 V617F*, наблюдаемое у больных, получавших ГМ, составило 5,3 %, тогда как у пациентов, лечившихся пегИФН- α , – 10,7 %. Примечательно, что медиана аллельной нагрузки *JAK2 V617F* снизилась к 48-му месяцу у пациентов, получавших терапию пегИФН- α , но увеличилась у больных, лечившихся ГМ, через 12 мес терапии. Поскольку считается, что пегИФН- α действует на уровне мутировавших стволовых клеток МПН [47], более частые гистологические ответы у пациентов, лечившихся ГМ, оставляют вопросы. Учитывая связь между дозой ГМ и скоростью гематологического ответа и изменения морфологической картины КМ, возможно, данное явление обусловлено миелосупрессивным эффектом ГМ. Также, исходя из данных, полученных J. Mascarenhas et al., изменение морфологической картины КМ возникало чаще у пациентов с ЭТ, чем с ИП, хотя клинко-гематологические ответы достигались чаще у больных ИП. Аллельная нагрузка нивелировалась у аналогичного числа пациентов, получавших любой из этих препаратов. Несоответствие между снижением аллельной нагрузки *JAK2 V617F* при использовании пегИФН- α и улучшением морфологической картины КМ при использовании ГМ остается предметом изучения. Число тромботических осложнений и случаев прогрессии в каждой группе было небольшим, что ограничивало возможность обнаружения различий в частоте развития тромбозов между лекарственными агентами. Оба препарата были связаны с небольшим количеством серьезных побочных эффектов. Мукозит и анорексия были более распространены в группе пациентов, получавших ГМ, тогда как применение пегИФН- α было связано с реакциями в месте инъекции, гриппоподобными симптомами, периферической сенсорной нейропатией, лейкопенией, депрессией и повышением уровня аланинаминотрансферазы [47].

Существует мало исследований, оценивающих наилучшую клиническую тактику ведения ЭТ у детей, в настоящее время публикуются только рекомендации, основанные на опыте отдельных исследовательских групп.

У детей, не имеющих клинических проявлений, чаще всего используется «выжидательный» подход, требующий строгого гематологического и клинического контроля. В исследовании M.C. Putti et al. при наблюдении пациентов от 3 до 30 лет не было описано никаких осложнений. Более того, способность антиагрегантных или циторедуктивных препаратов предотвращать серьезные тромбозы у детей остается неизученной проблемой [48].

Первоначально циторедуктивная терапия, включающая такие препараты, как ГМ, анагредид

и ИФН- α , использовалась у детей с тромбоцитемией даже при отсутствии в анамнезе предшествующих тромбозов или клинических проявлений. Тщательный анализ литературы и опыта мировых научных сообществ привел к более осторожной, адаптированной к риску терапии, подразумевающей назначение лечения детям, которые имели тромботические осложнения и/или клинические симптомы. Поэтому педиатрические пациенты, которые уже перенесли тромботическое событие, нуждаются в проведении циторедуктивной терапии вместе с добавлением антитромботических препаратов [49]. Циторедуктивную терапию можно также рассматривать в случае детей с ЭТ с резистентными микрососудистыми нарушениями или склонностью к кровотечениям [48].

Таким образом, в настоящее время у пациентов младше 18 лет недостаточно клинических данных для формирования алгоритма выбора терапии.

Заключение

В настоящее время большинство исследований направлено на изучение особенностей течения и терапии ЭТ во взрослом возрасте, тогда как клинических данных касемо молодых пациентов крайне мало. С учетом редкости описываемой нозологии, а также того, что дети нечасто имеют в анамнезе тромботические/геморрагические события, в настоящее время факторы риска и терапевтические рекомендации, используемые для взрослых пациентов с ЭТ, не могут однозначно применяться у больных детского возраста. Кроме того, генетический профиль ЭТ у детей радикально отличается от такового у взрослых, что выражается в различной частоте соматических драйверных мутаций и большем количестве ТН случаев.

Также в настоящее время не решен вопрос о роли снижения аллельной нагрузки драйверной мутации у педиатрических пациентов при использовании циторедуктивной терапии. С учетом более раннего возраста дебюта вопрос формирования тромбогеморрагических осложнений и бластной трансформации заболевания является крайне актуальным в данной группе пациентов. Так, при экстраполяции данных выживаемости и осложнений течения ЭТ у взрослых можно предполагать, что данные события могут возникать гораздо раньше у тех больных, у которых диагноз установлен в детском возрасте, что может резко ограничивать продолжительность жизни и снижать ее качество. На сегодняшний день в литературе нет данных о долгосрочных результатах, переносимости, факторах риска развития тромбогеморрагических осложнений, токсичности специфической терапии ЭТ у детей, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении, результаты которых могут лечь в основу формирования алгоритмов выбора подходов к ведению педиатрических пациентов с ЭТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Suborцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Голеньков А.К., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капланов К.Д., Ломая Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Пospelova T.I., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии РН-негативных миелолифферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Afanasyev B.V., Ageeva T.A., Baikov V.V., Vinogradova O.Yu., Golenkov A.K., Gritsaev S.V., Zaritskey A.Yu., Kaplanov K.D., Lomaia E.G., Martynkevich I.S., Morozova E.V., Pospelova T.I., Sokolova M.A., Sudarikov A.B., Turkina A.G., Shatokhin Yu.V., Savchenko V.G. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of PhNegative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2018). Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology. 2018;63(3):275–315. (In Russ.).]
- Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A., Gianelli U., Gangat N., Vannucchi A.M., Barbui T., Arber D.A., Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2023;98(3):544–5. doi: 10.1002/ajh.26821.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.-M., Wang S.A., Bagg A., Barbui T., Branford S., Bueso-Ramos C.E., Cortes J.E., Dal Cin P., DiNardo C.D., Dombret H., Duncavage E.J., Ebert B.L., Estey E.H., Facchetti F., Foucar K., Gangat N., Gianelli U., Godley L.A., Gökbuğut N., Gotlib J., Hellström-Lindberg E., Hobbs G.S., Hoffman R., Jabbour E.J., Kiladjan J.-J., Larson R.A., Le Beau M.M., Loh M.L.-C., Löwenberg B., Macintyre E., Malcovati L., Mullighan C.G., Niemeyer C., Odenike O.M., Ogawa S., Orfao A., Papaemmanuil E., Passamonti F., Porkka K., Pui C.-H., Radich J.P., Reiter A., Rozman M., Rudelius M., Savona M.R., Schiffer C.A., Schmitt-Graeff A., Shimamura A., Sierra J., Stock W.A., Stone R.M., Tallman M.S., Thiele J., Tien H.-F., Tzankov A., Vannucchi A.M., Vyas P., Wei A.H., Weinberg O.K., Wierzbowska A., Cazzola M., Döhner H., Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
- Barosi G., Mesa R.A., Thiele J., Cervantes F., Campbell P.J., Verstovsek S., Dupriez B., Levine R.L., Passamonti F., Gotlib J., Reilly J.T., Vannucchi A.M., Hanson C.A., Solberg L.A., Orazi A., Tefferi A. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia. 2008;22(2):437–8. doi: 10.1038/sj.leu.2404914.
- Orazi A., Hasserjian R.P., Cazzola M., Döhner H., Tefferi A., Arber D.A. International Consensus Classification for myeloid neoplasms at-a-glance. Am J Hematol. 2023;98:6–10. doi: 10.1002/ajh.26772.
- Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., Rorke M.O., Mesa R., Vocht F.D., Horan S., Fritschl L., Clarke M., Anderson L.A. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014;90(9):1–7. doi: 10.1002/ajh.23690.
- Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:697–718. doi: 10.1002/ajh.27216.
- Fu R., Zhang L., Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. Br J Haematol. 2013;163:295–302. doi: 10.1111/bjh.12530.
- Levine R.L., Wadleigh M., Coombs J., Ebert B.L., Wernig G., Huntly B.J.P., Boggon T.J., Wlodarska I., Clark J.J., Moore S., Adelsperger J., Koo S., Lee J.C., Gabriel S., Mercher T., D'Andrea A., Fröhling S., Döhner K., Marynen P., Vandenbergh P., Mesa R.A., Tefferi A., Griffin J.D., Eck M.J., Sellers W.R., Meyerson M., Golub T.R., Lee S.J., Gilliland D.G. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387–97. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.
- James C., Ugo V., Le Couëdic J.-P., Staerk J., Delhommeau F., Lacout C., Garçon L., Raslova H., Berger R., Bennaceur-Griscelli A., Villeval J.L., Constantinescu S.N., Casadevall N., Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature. 2005;434(7037):1144–8. doi: 10.1038/nature03546.
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., Teo S.-S., Tiedt R., Passweg J.R., Tichelli A., Cazzola M., Skoda R.C. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779–90. doi: 10.1056/NEJMoa051113.
- Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S., Vassiliou G.S., Bench A.J., Boyd E.M., Curtin N., Scott M.A., Erber W.N., Green A.R. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. (London, England) 2005;365(9464):1054–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
- Scott L.M., Tong W., Levine R.L., Scott M.A., Beer P.A., Stratton M.R., Futreal P.A., Erber W.N., McMullin M.F., Harrison C.N., Warren A.J., Gilliland D.G., Lodish H.F., Green A.R. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007;356(5):459–68. doi: 10.1056/NEJMoa065202.
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., Nivarthi H., Rumi E., Milosevic J.D., Them N.C.C., Berg T., Gisslinger B., Pietra D., Chen D., Vladimer G.I., Baginski K., Milanese C., Casetti I.C., Sant'Antonio E., Ferretti V., Elena C., Schischlik F., Cleary C., Six M., Schalling M., Schönegger A., Bock C., Malcovati L., Pascutto C., Superti-Furga G., Cazzola M., Kralovics R. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
- Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., Nice F.L., Gundem G., Wedge D.C., Avezov E., Li J., Kollmann K., Kent D.G., Aziz A., Godfrey A.L., Hinton J., Martincorena I., Van Loo P., Jones A.V., Guglielmelli P., Tarpey P., Harding H.P., Fitzpatrick J.D., Goudie C.T., Ortmann C.A., Loughran S.J., Raine K., Jones D.R., Butler A.P., Teague J.W., O'Meara S., McLaren S., Bianchi M., Silber Y., Dimitropoulou D., Bloxham D., Mudie L., Maddison M., Robinson B., Keohane C., Maclean C., Hill K., Orchard K., Taurio S., Du M.-Q., Greaves M., Bowen D., Huntly B.J.P., Harrison C.N., Cross N.C.P., Ron D., Vannucchi A.M., Papaemmanuil E., Campbell P.J., Green A.R. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
- Pikman Y., Lee B.H., Mercher T., McDowell E., Ebert B.L., Gozo M., Cuker A., Wernig G., Moore S., Galinsky I., DeAngelo D.J., Clark J.J., Lee S.J., Golub T.R., Wadleigh M., Gilliland D.G., Levine R.L. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7):e270. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270.
- Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2 V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007;21(9):1960–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810.
- Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R., Finke C., Wassie E.A., Pieri L., Gangat N., Fjerza R., Belachew A.A., Lasho T.L., Ketterling R.P., Hanson C.A., Rambaldi A., Finazzi G., Thiele J., Barbui T., Pardanani A., Vannucchi A.M. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014;124(16):2507–13. doi: 10.1182/blood-2014-05-579136.
- Pardanani A., Lasho T.L., Finke C.M., Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. Am J Hematol. 2011;86(8):701–2. doi: 10.1002/ajh.22058.
- Broséus J., Park J.-H., Carillo S., Hermouet S., Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. Blood. 2014;124(26):3964–6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583161.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016;91(1):50–8. doi: 10.1002/ajh.24221.
- Sobas M., Kiladjan J.-J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., Devos T., Krochmalczyk D., Galli S., Bieniaszewska M., Seferynska I., McMullin M.F., Armatys A., Spalek A., Waclaw J., Zdrengeha M., Legros L., Girodon F., Lewandowski K., Angona Figueras A., Samuelsson J., Abuin Blanco A., Cony-Makhoul P., Collins A., James C., Kusec R., Lauermannova M., Noya M.S., Skowronek M., Szukalski L., Szmigielska-Kaplon A., Wöndergem M., Dudchenko I., Gora Tybor J., Laribi K., Kulikowska de Nalecz A., Demory J.-L., Le Du K., Zweegman S., Besses Raebel C., Skoda R., Giraudier S., Griesshammer M., Harrison C.N., Ianotto J.-C. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. Blood Adv. 2022;6(17):5171–83. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
- Vainchenker W., Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):667–79. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940.

24. Dupont S., Massé A., James C., Teyssandier I., Lécuse Y., Larbret F., Ugo V., Saulnier P., Koscielny S., Le Couédic J.P., Casadevall N., Vainchenker W., Delhommeau F. The JAK2V617F mutation triggers erythropoietin hypersensitivity and terminal erythroid amplification in primary cells from patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;110(3):1013–21. doi: 10.1182/blood-2006-10-054940.
25. Constantinescu S.N., Vainchenker W., Levy G., Papadopoulos N. Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. *HemaSphere*. 2021;5(6):e578. doi: 10.1097/HS9.0000000000000578.
26. Pecquet C., Papadopoulos N., Balligand T., Chachoua I., Tisserand A., Vertenoeil G., Nédélec A., Vertommen D., Roy A., Marty C., Nivarthi H., Defour J.-P., El-Khoury M., Hug E., Majoros A., Xu E., Zagrijtschuk O., Fertig T.E., Marta D.S., Gisslinger H., Gisslinger B., Schalling M., Casetti I., Rumi E., Pietra D., Cavalloni C., Arcaini L., Cazzola M., Komatsu N., Kihara Y., Sunami Y., Edahiro Y., Araki M., Lesyk R., Buxhofer-Ausch V., Heibl S., Pasquier F., Havelange V., Plo I., Vainchenker W., Kralovics R., Constantinescu S.N. Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(8):917–29. doi: 10.1182/blood.2022016846.
27. Balligand T., Achouri Y., Pecquet C., Gaudray G., Colau D., Hug E., Rahmani Y., Stroobant V., Plo I., Vainchenker W., Kralovics R., Van den Eynde B.J., Defour J.-P., Constantinescu S.N. Knock-in of murine CALR del52 induces essential thrombocythemia with slow-rising dominance in mice and reveals key role of CALR exon 9 in cardiac development. *Leukemia*. 2020;34(2):510–21. doi: 10.1038/s41375-019-0538-1.
28. Vainchenker W., Constantinescu S.N. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32(21):2601–13. doi: 10.1038/ncr.2012.347.
29. Benlabiod C., Cacemiro M. da C., Nédélec A., Edmond V., Muller D., Rameau P., Touchard L., Gonin P., Constantinescu S.N., Raslova H., Villeval J.-L., Vainchenker W., Plo I., Marty C. Calreticulin del52 and ins5 knock-in mice recapitulate different myeloproliferative phenotypes observed in patients with MPN. *Nat Commun*. 2020;11(1):4886. doi: 10.1038/s41467-020-18691-3.
30. Toppaldoddi K.R., da Costa Cacemiro M., Bluteau O., Panneau-Schmaltz B., Pioch A., Muller D., Villeval J.-L., Raslova H., Constantinescu S.N., Plo I., Vainchenker W., Marty C. Rare type 1-like and type 2-like calreticulin mutants induce similar myeloproliferative neoplasms as prevalent type 1 and 2 mutants in mice. *Oncogene*. 2019;38(10):1651–60. doi: 10.1038/s41388-018-0538-z.
31. Tiedt R., Hao-Shen H., Sobas M.A., Looser R., Dirnhofer S., Schwaller J., Skoda R.C. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type JAK2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111(8):3931–40. doi: 10.1182/blood-2007-08-107748.
32. Prick J., de Haan G., Green A.R., Kent D.G. Clonal heterogeneity as a driver of disease variability in the evolution of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol*. 2014;42(10):841–51. doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.268.
33. Li J., Kent D.G., Godfrey A.L., Manning H., Nangalia J., Aziz A., Chen E., Saeb-Parsy K., Fink J., Sneade R., Hamilton T.L., Pask D.C., Silber Y., Zhao X., Ghevaert C., Liu P., Green A.R. JAK2V617F homozygosity drives a phenotypic switch in myeloproliferative neoplasms, but is insufficient to sustain disease. *Blood*. 2014;123(20):3139–51. doi: 10.1182/blood-2013-06-510222.
34. Chen E., Beer P.A., Godfrey A.L., Ortmann C.A., Li J., Costa-Pereira A.P., Ingle C.E., Dermitzakis E.T., Campbell P.J., Green A.R. Distinct clinical phenotypes associated with JAK2V617F reflect differential STAT1 signaling. *Cancer Cell*. 2010;18(5):524–35. doi: 10.1016/j.ccr.2010.10.013.
35. Rampal R., Ahn J., Abdel-Wahab O., Nahas M., Wang K., Lipson D., Otto G.A., Yelensky R., Hricik T., McKenney A.S., Chiosis G., Chung Y.R., Pandey S., van den Brink M.R.M., Armstrong S.A., Dogan A., Intlekofer A., Manshouri T., Park C.Y., Verstovsek S., Rapaport F., Stephens P.J., Miller V.A., Levine R.L. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(50):e5401–10. doi: 10.1073/pnas.1407792111.
36. Chen E., Schneider R.K., Breyfogle L.J., Rosen E.A., Poveromo L., Elf S., Ko A., Brumme K., Levine R., Ebert B.L., Mullally A. Distinct effects of concomitant Jak2V617F expression and Tet2 loss in mice promote disease progression in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2015;125(2):327–35. doi: 10.1182/blood-2014-04-567024.
37. Tefferi A., Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135–44. doi: 10.1056/NEJMcp1816082.
38. Barbui T., Thiele J., Passamonti F., Rumi E., Boveri E., Ruggeri M., Rodeghiero F., d'Amore E.S.G., Randi M.L., Bertozzi I., Marino F., Vannucchi A.M., Antonioli E., Carrai V., Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Müllauer L., Carobbio A., Gianatti A., Gangat N., Hanson C.A., Tefferi A. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179–84. doi: 10.1200/JCO.2010.34.5298.
39. Тараканова А.В., Абрамов Д.С., Пшонкин А.В., Коновалов Д.М. Патоморфологическая диагностика Ph-негативных хронических миелолифферативных новообразований у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(3):123–9. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129. [Tarakanova A.V., Abramov D.S., Pshonkin A.V., Kononov D.M. Pathomorphological diagnosis of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in children. *Voprosy gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024;23(3):123–9. (In Russ.)].
40. Szuber N., Vallapureddy R.R., Penna D., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Ketterling R.P., Pardanani A., Gangat N., Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1474–84. doi: 10.1002/ajh.25270.
41. Passamonti F., Thiele J., Girodon F., Rumi E., Carobbio A., Gisslinger H., Kvasnicka H.M., Ruggeri M., Randi M.L., Gangat N., Vannucchi A.M., Gianatti A., Gisslinger B., Müllauer L., Rodeghiero F., d'Amore E.S.G., Bertozzi I., Hanson C.A., Boveri E., Marino F., Maffioli M., Caramazza D., Antonioli E., Carrai V., Buxhofer-Ausch V., Pascutto C., Cazzola M., Barbui T., Tefferi A. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012;120(6):1197–201. doi: 10.1182/blood-2012-01-403279.
42. Barbui T., Vannucchi A.M., Buxhofer-Ausch V., De Stefano V., Betti S., Rambaldi A., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., Randi M.L., Bertozzi I., Gisslinger H., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Falcone C., Tefferi A. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.
43. van Genderen P.J., van Vliet H.H., Prins F.J., van de Moesdijk D., van Strik R., Zijlstra F.J., Budde U., Michiels J.J. Excessive prolongation of the bleeding time by aspirin in essential thrombocythemia is related to a decrease of large von Willebrand factor multimers in plasma. *Ann Hematol*. 1997;75(5–6):215–20. doi: 10.1007/s002770050345.
44. Kubo M., Sakai K., Hayakawa M., Kashiwagi H., Yagi H., Seki Y., Hasegawa A., Tanaka H., Amano I., Tomiyama Y., Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022;20(7):1589–98. doi: 10.1111/jth.15717.
45. Lancellotti S., Dragani A., Ranalli P., Petrucci G., Basso M., Tartaglione R., Rocca B., De Cristofaro R. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1226–37. doi: 10.1111/jth.12967.
46. Janjetovic S., Rolling C.C., Budde U., Schneppenhem S., Schaffhausen P., Peters M.C., Bokemeyer C., Holstein K., Langer F. Evaluation of different diagnostic tools for detection of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2022;218:35–43. doi: 10.1016/j.thromres.2022.08.002.
47. Mascarenhas J., Kosiorek H.E., Prchal J.T., Rambaldi A., Berenson D., Yacoub A., Harrison C.N., McMullin M.F., Vannucchi A.M., Ewing J., O'Connell C.L., Kiladjian J.-J., Mead A.J., Winton E.F., Leibowitz D.S., De Stefano V., Arcasoy M.O., Kessler C.M., Catchatourian R., Rondelli D., Silver R.T., Bacigalupo A., Nagler A., Kremyanskaya M., Levine M.F., Arango Ossa J.E., McGovern E., Sandy L., Salama M.E., Najfeld V., Tripodi J., Farnoud N., Penson A.V., Weinberg R.S., Price L., Goldberg J.D., Barbui T., Marchioli R., Tognoni G., Rampal R.K., Mesa R.A., Dueck A.C., Hoffman R. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931–41. doi: 10.1182/blood.2021012743.
48. Putti M.C., Bertozzi I., Randi M.L. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6147):1–14. doi: 10.3390/cancers13236147.
49. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T., Chan A.K.C., Hanson S., Male C., Meerpohl J., Newall F., O'Brien S.H., Raffini L., van Ommen H., Wiernikowski J., Williams S., Bhatt M., Riva J.J., Roldan Y., Schwab N., Mustafa R.A., Vesely S.K. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292–316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.

Клинический взгляд на патоморфологические факторы риска после инициальной энуклеации глаза при ретинобластоме.

Обзор литературы

И.Ю. Трушкова¹, Т.Л. Ушакова^{1, 2}, Е.А. Мороз^{1, 3}

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Ирина Юрьевна Трушкова irina_irina98@bk.ru

Ретинобластома (РБ) — самая частая злокачественная опухоль глазного яблока, встречающаяся в педиатрической практике. В настоящее время в развитых странах общая выживаемость приближается к 100 % с высоким показателем сохранения глаза — до 90 %, но такой метод лечения, как энуклеация остается актуальным и сегодня. Изучение прогностических морфологических факторов в удаленных после энуклеации глаз уже несколько 10-летий является предметом изучения в целях оптимизации адъювантной терапии, с одной стороны, для интенсификации лечения для профилактики рецидива РБ, с другой — для отказа от химиотерапии во избежание «перелечивания» пациента.

В нашей статье представлен анализ опыта специалистов разных стран в определении морфологических факторов риска, оказывающих влияние на назначение адъювантной химиотерапии после первичной энуклеации.

Ключевые слова: ретинобластома, патоморфологические факторы риска, адъювантная терапия после инициальной энуклеации

Для цитирования: Трушкова И.Ю., Ушакова Т.Л., Мороз Е.А. Клинический взгляд на патоморфологические факторы риска после инициальной энуклеации глаза при ретинобластоме. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):90–5.

Информация об авторах

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>

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Е.А. Мороз: к.м.н., врач-патологоанатом, старший научный сотрудник клинко-диагностического центра отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

Вклад авторов

И.Ю. Трушкова: сбор и анализ научной литературы, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, формирование статьи и ее написание, научное и литературное редактирование статьи

Е.А. Мороз: научное руководство, научное и литературное редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала с комментариями

Clinical view on pathomorphological risk factors after initial enucleation of the eye for retinoblastoma.

Literature review

I. Yu. Trushkova¹, T. L. Ushakova^{1, 2}, E. A. Moroz^{1, 3}

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Retinoblastoma (RB) is the most common malignant tumor of the eye found in pediatric practice. Currently, in developed countries, the overall survival rate is approaching 100 % with a high rate of eye preservation up to 90 %, but such a treatment method as enucleation remains relevant today. The study of prognostic morphological factors in eyes removed after enucleation has been the subject of study for several decades in order to optimize adjuvant therapy. On the one hand, to intensify treatment to prevent relapse of RB, on the other hand, to refuse chemotherapy to avoid “overtreatment” of the patient.

Our article presents an analysis of the experience of different countries in determining morphological risk factors that influence the appointment of adjuvant chemotherapy after primary enucleation.

Key words: retinoblastoma, pathological risk factors, adjuvant therapy after initial enucleation

For citation: Trushkova I. Yu., Ushakova T. L., Moroz E. A. Clinical view on pathomorphological risk factors after initial enucleation of the eye for retinoblastoma. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):90–5.

Information about the authors

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>

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

E.A. Moroz: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Center Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Institute of Human Biology and Pathology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

Authors' contributions

I.Yu. Trushkova: collection and analysis of scientific literature, article design development, formation of the article and its writing

T.L. Ushakova: scientific and clinical guidance, formation of the article and its writing, scientific and literary editing of the article

E.A. Moroz: scientific guidance, scientific and literary editing of the article, preparation of illustrative material with comments

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

Основное направление лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) в мире направлено на сохранение не только жизни, но и глаза и зрения. В развитых странах показатель выживаемости приближается к 100 %. Энуклеация остается методом выбора для лечения распространенных внутриглазных РБ. До сегодняшнего дня не существует единых рекомендаций по назначению и объему адъювантной терапии пациентам с РБ [1, 2]. Выживаемость и лечение таких больных после инициальной энуклеации улучшились благодаря выявлению морфологических факторов высокого риска, в зарубежной литературе смысловой акцент данного термина связан с назначением адъювантной терапии. Факторы высокого риска оцениваются и идентифицируются после энуклеации для прогнозирования метастазов. Прогностические факторы, такие как массивная инвазия хориоидеи, ретроламинарная инвазия и вовлечение резецированного конца зрительного нерва (ЗН), вовлечение радужной оболочки и цилиарного тела (ЦТ), передней камеры (п/к), поражение склеры и экстрасклеральное распространение опухоли связаны с более высоким риском орбитального рецидива и прогнозируют регионарное и отдаленное метастазирование [3]. Из имеющегося выбора исследовательских работ в данный обзор мы включили наиболее значимые, на наш взгляд. В первую очередь это были оригинальные исследования с когортой пациентов более 30 человек.

Цель настоящего обзора — изучить панель патоморфологических факторов риска у пациентов с РБ после инициальной энуклеации глаза и проанализировать современные подходы к адъювантной терапии.

Риск-адаптированная терапия пациентов с ретинобластомой, по данным российской исследовательской группы

Создание программы лечения РБ с учетом гистологических факторов риска стало одной из задач исследования 2001–2008 гг. (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Инициальной энуклеации подверглись 43 пациента с односторонней РБ [2, 4, 5].

К основным факторам, влияющим на назначение адъювантной химиотерапии (ХТ), были отнесены:

- ретроламинарная инвазия ЗН;
- опухолевые клетки в крае резекции ЗН;
- микроскопическая склеральная и/или экстрасклеральная инфильтрация;
- массивная инвазия хориоидеи;
- опухолевая инфильтрация ЦТ и/или радужки.

Кроме ХТ рекомендовалось проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область орбиты в случаях ретроламинарной инвазии ЗН, инвазии опухолью линии резекции ЗН и экстрасклерального распространения опухоли.

В соответствии с выявленными патоморфологическими критериями были сформированы 3 группы риска согласно внутреннему протоколу лечения детей с односторонней РБ после инициальной энуклеации и разработан лечебный подход к каждой из них.

Группа стандартного риска включала отсутствие инвазии или минимальную инвазию хориоидеи (на исследуемом образце до 3 групп по 12 опухолевых клеток в каждой с разрушением мембраны Бруха без контакта со склерой (минимальная поверхностная инвазия) или одна из групп контактирует со склерой (минимальная глубокая инвазия)), преламинарную инвазию ЗН или ее отсутствие. При выявлении данных морфологических критериев лечение пациентам не назначалось, осуществлялся только динамический контроль.

Группа среднего риска выставлялась при выявлении хотя бы одного из перечисленных признаков, а именно: опухоль в п/к глаза, опухолевая инфильтрация радужки, ЦТ, массивная инвазия хориоидеи (во многих исследуемых образцах отмечаются распространенные поля поражения с вовлечением всех слоев хориоидеи до контакта опухоли со склерой), интра- и ретроламинарное распространение опухоли по ЗН.

Лечение включало 4 курса интенсивной ХТ с добавлением ДЛТ при ретроламинарной инвазии ЗН.

Группа высокого риска включала следующие признаки (хотя бы один из перечисленных): наличие опухолевых клеток по линии резекции ЗН и/или выход опухоли за пределы склеры.

В схему лечения кроме 4 курсов индукционной ХТ и ДЛТ на заключительном этапе добавлялась высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Аферез проводился после 1-го или 2-го курсов индукционной ХТ.

Результатом данной работы стала 100 % выживаемость пациентов в группе стандартного риска ($n = 17$) со средним сроком наблюдения 45 мес. Следует отметить, что в группе среднего риска, состоящей из 18 пациентов, 5-летняя безрецидивная и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили 89 % и 80 % соответственно. Два ребенка погибли по причине обнаружения рецидива заболевания в центральной нервной системе (ЦНС), у них была зарегистрирована ретроламинарная инвазия ЗН, после чего им проводили ДЛТ. Кроме этого, 1 пациент погиб от вторичной злокачественной опухоли — острого лимфобластного лейкоза, который был диагностирован через 6 мес после окончания программного лечения РБ (ХТ без показаний к ДЛТ). В группе высокого риска 5-летняя БСВ составила 71 %, а плато по выживаемости было достигнуто после 7 мес наблюдения. Из этой группы пациентов умерли двое с наличием в гистологическом исследовании опухолевых клеток в крае резекции ЗН от метастазирования в ЦНС.

Руководство по патологии ретинобластомы, мульти-центровое международное исследование

Из многочисленных публикаций иностранных коллег в первую очередь мы решили отметить статью-руководство по патологии на основе исследования энуклеированных глаз и оценки прогностических факторов риска РБ, которая была опубликована в 2009 г. [6]. Работа основана на данных 58 клиник из 24 стран (на 4 континентах). Были проведены серии (интернет-встречи) для обсуждения рекомендаций по адекватной фиксации энуклеированных глаз, пораженных РБ, и определения морфологических факторов риска и их характеристик. Особое внимание было уделено определению группы риска при инвазии хориоидеи, а именно такому фактору, как массивность инвазии, когда максимальный диаметр инвазивного очага опухоли достигает 3 мм и более. Истинная инвазия состоит из плотных опухолевых очагов, которые имеют обширное распространение и в них обычно отсутствует некроз, если только опухоль не достигает очень больших размеров. Также было принято решение относительно инвазии ЗН — принято разделение на преламинарную, ламинарную и ретроламинарную инвазии ЗН. Для достоверной оценки поражения ЗН рекомендовано оценивать размер опухоли от уровня пограничной мембраны ЗН, выхода крупных центральных сосудов или, если ни одна из этих структур не сохранилась, с уровня мембраны Бруха до самого глубокого места инвазии. Третьей и заключительной частью консенсуса стало соглашение о предлагаемом руководстве по обработке энуклеированных глаз, пораженных РБ, для получения наилучших гистологических результатов и молекулярного тестирования.

Были предложены методы безопасного извлечения опухоли без обширного обсеменения структур глаза.

Анкетирование международных исследовательских групп для определения панели гистологических признаков и других факторов, влияющих на тактику лечения

Следующей значимой работой, на наш взгляд, является работа S. Kaliki et al., 2022 г. [7]. Статья основана на анкетировании международных исследовательских групп, занимающихся лечением РБ у детей. Опрос состоял в определении панели гистологических признаков и некоторых дополнительных факторов, влияющих на назначение адъювантной терапии после энуклеации глаза. Большинство респондентов признают основное влияние на метастазирование следующих факторов: ретроламинарная инвазия ЗН, экстрасклеральное распространение опухоли и массивная инвазия сосудистой оболочки. Более 50 % опрошенных считают, что к факторам риска относятся инфильтрация склеры, ЦТ, трабекулярной сети и радужной оболочки. Половина респондентов назвала таковыми обсеменение п/к глаза и ламинарной пластинки ЗН. Неблагоприятным фактором риска 41 % считают сочетание преламинарной и ламинарной инфильтрации ЗН с минимальной инвазией хориоидеи, 19 % назвали минимальную инвазию хориоидеи и 7 % — преламинарную инфильтрацию ЗН. Сочетание массивной перипапиллярной инвазии хориоидеи и ретроламинарной инфильтрации ЗН следует рассматривать как очень высокий риск для метастазирования — признали 15 % опрошенных.

Какие гистологические признаки являются факторами худшего прогноза при радикально выполненной энуклеации глаза?

На основании большого клинического материала, представленного данными 310 пациентов с односторонней РБ, P. Chévez-Barríos et al. [8] проведен анализ результатов лечения на основании стратификации групп риска. Основными патоморфологическими факторами, влияющими на назначение адъювантной ХТ, были следующие: ретроламинарное поражение ЗН, массивная инвазия хориоидеи, сочетание массивной перипапиллярной инвазии хориоидеи с ретроламинарной инвазией ЗН и сочетание минимальной инвазии хориоидеи с пре- или интраламинарной инвазией ЗН. Все пациенты с наличием данных факторов получали стандартную ХТ по схеме VEC.

По результатам лечения у пациентов группы стандартного риска (без адъювантной терапии) общая выживаемость (ОВ) составила 100 % ($n = 216$). Для 94 больных с признаками высокого риска, нуждающихся в полихимиотерапии, 2- и 5-летняя БСВ и ОВ составили 96 % и 97 % соответственно. У 15 больных с сочетающейся очаговой (менее 3 мм) инвазией хориоидеи и преламинарной/ламинарной инвазией ЗН не наблюдалось никаких событий. У 1 пациента было изолированное массивное поражение хориоидеи (27 мм), что реализовалось в метастатический

системный рецидив. У 3 детей выявлено поражение ЗН позади решетчатой пластинки с сопутствующей перипапиллярной массивной инвазией хориоидеи. Смерть пациентов из этой группы отмечена в 2 случаях в связи с метастазированием в ЦНС. Из 15 больных с поражением ЗН позади решетчатой пластинки с сочетающейся инвазией хориоидеи размером 3 мм и более у 3 пациентов развился экстраокулярный рецидив, несмотря на проводимую адъювантную ХТ.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что сочетание обширного поражения сосудистой оболочки и поражение ЗН позади решетчатой пластинки дает худший прогноз, поскольку все эти 3 больных умерли. У данной группы пациентов должна быть более интенсивная ХТ.

Отсевы ретинобластомы в передней камере энуклеированного глаза и их влияние на прогноз

Японские коллеги – V. Kummamuri et al. [9], кроме общепринятых в последние годы морфологических факторов, влияющих на метастазирование, выделили группу пациентов, у которых в пораженных глазах были выявлены опухолевые отсеивы в п/к глаза. В данном исследовании проанализировано влияние обсеменения п/к глаза на выживаемость. К истинному опухолевому обсеменению п/к авторы отнесли следующие признаки: скопления опухолевых клеток на эндотелии роговицы, опухолевые клетки на поверхности радужной оболочки, опухолевую инфильтрацию стромы радужки и отдельные опухолевые клетки в п/к. Инвазия угла п/к, эктропион сосудистой оболочки и неоваскуляризация радужной оболочки не рассматривались как обсеменение п/к. Условно патоморфологические признаки в удаленных глазах были разделены на 4 группы (рис. 1), группа стандартного риска была самой многочисленной и составила 99 препаратов глаз. Две группы по 18 глаз были с изолированным опухолевым обсеменением п/к и опухолевым обсеменением п/к в сочетании с признаками высокого риска без экстрабульбарного роста. Группа с выявленными признаками высокого риска без экстрабульбарного роста и обсеменения п/к состояла из 77 препаратов глаз.

В группе пациентов только с изолированным обсеменением п/к глаза 16 из 18 детей были вылечены без адъювантной ХТ, средний срок наблюдения составил около 4 лет. Два пациента выбыли из группы наблюдения в связи с ранним назначением ХТ. Локальных рецидивов и метастазов в этой группе детей не было. Таким образом, авторы пришли к мнению, что изолированное опухолевое обсеменение п/к не является фактором для назначения адъювантной ХТ.

Заключение

Проведенный нами анализ отечественных и зарубежных исследовательских работ по выявлению морфологических факторов риска для метастазирования у пациентов с РБ после инициальной энуклеации глаза позволил сделать следующие выводы:



Рис. 1. Группы исследованных глаз с признаками стандартного и высокого риска с и без обсеменения п/к глаза

Fig. 1. Groups of eyes studied with standard and high-risk features with and without anterior chamber seeding

1. Наличие минимальной инвазии хориоидеи без и в сочетании с пре- и/или ламинарной инвазией ЗН не требует проведения адъювантной ХТ.

2. Изолированное обсеменение п/к глаза может рассматриваться как фактор низкого риска для метастазирования и не требует назначения адъювантной ХТ.

3. На сегодняшний день, без сомнений, необходимостью назначения адъювантной терапии является выявление следующих патоморфологических факторов: массивная инвазия сосудистой оболочки, ретроламинарная инвазия ЗН вплоть до линии резекции и микроэкстрасклеральное распространение.

4. При ретроламинарной инвазии ЗН в сочетании с массивной инвазией хориоидеи следует обсуждать назначение более интенсивных режимов ХТ и/или ДЛТ (рис. 2–4).

5. Сочетание массивной инвазии хориоидеи с ретроламинарным ростом опухоли, опухолевые клетки в крае резекции ЗН (рис. 5) и микроэкстрасклеральный рост опухоли следует считать факторами ультравысокого риска для рецидива и метастазирования.

6. Остаются вопросы о признании или исключении инфильтрации радужки и ЦТ (рис. 6) из факторов высокого риска для метастазирования. В нашем исследовании наличие перечисленных факторов [2, 4, 5] было отнесено к среднему риску, что сопровождалось назначением адъювантной ХТ.

Случаи с наличием факторов высокого риска требуют системной адъювантной ХТ, которая улучшает выживаемость детей с риском метастатического заболевания. Таким образом, морфологические факторы риска могут предоставить клиницистам важную основу для определения плана лечения.

Основные результаты статьи были освещены на круглом столе «Вопросы патоморфологии в диагностике и планировании лечения пациентов с РБ» в рамках II Школы по диагностике и лечению детей с РБ в Москве 20 октября 2023 г.

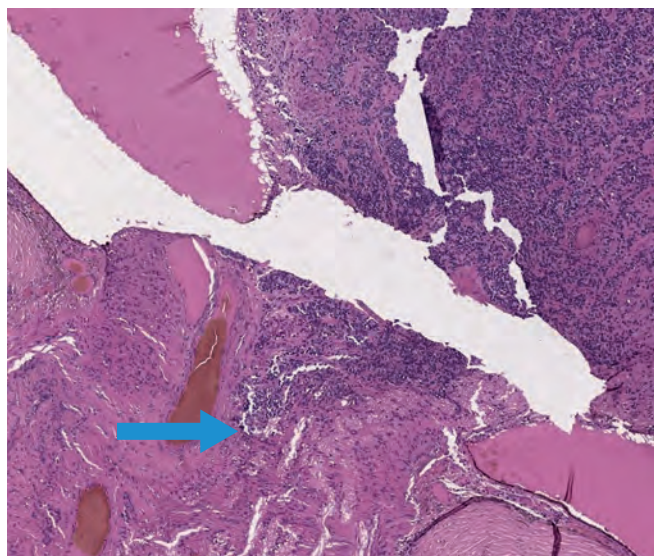


Рис. 2. Распространение комплексов РБ по ЗН (постламинарное распространение указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 2. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve (postlaminar spread is indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

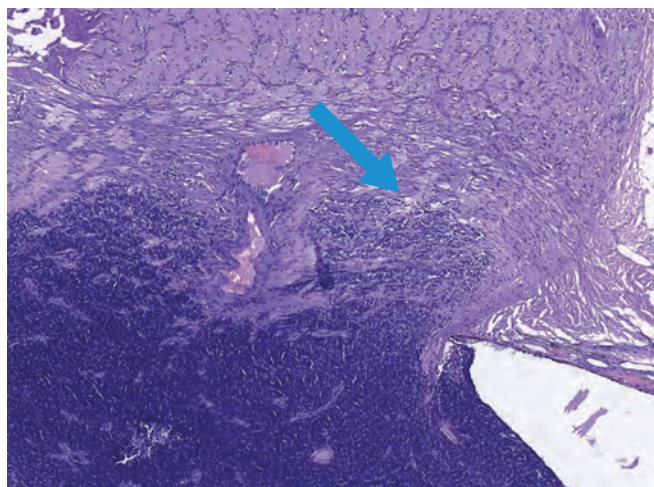


Рис. 3. Распространение комплексов РБ по ЗН (постламинарное распространение указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 3. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve (postlaminar spread is indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

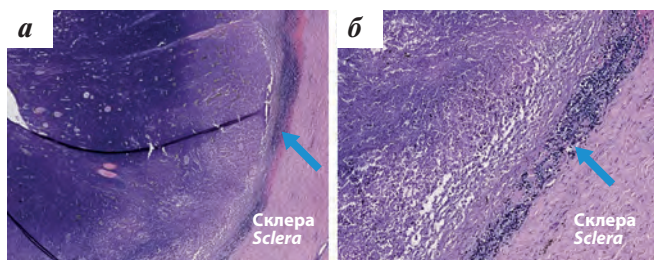


Рис. 4. Распространение комплексов РБ на склеру (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 10$; б – $\times 30$

Fig. 4. Spread of retinoblastoma complexes to the sclera (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin: a – $\times 10$; б – $\times 30$

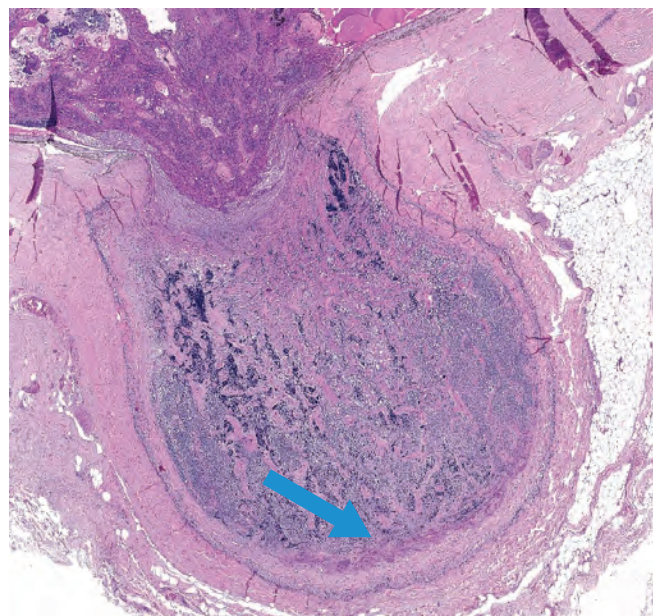


Рис. 5. Распространение комплексов РБ по ЗН с наличием комплексов опухоли в крае резекции (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 5. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve with the presence of tumor complexes at the resection margin (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$

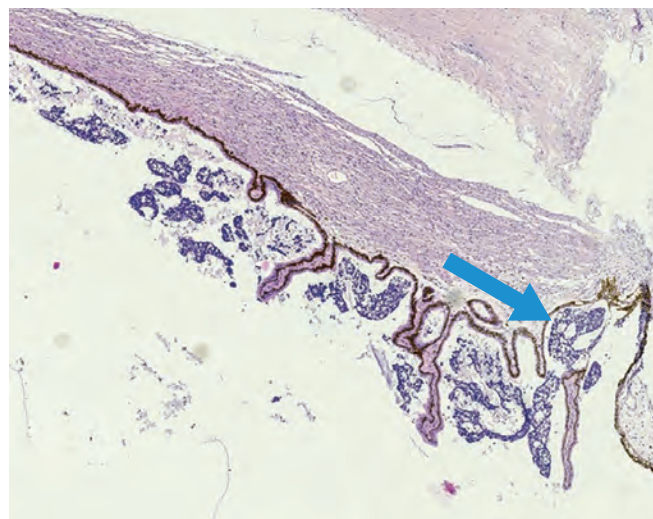


Рис. 6. Распространение комплексов РБ на ЦТ (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 6. Extension of retinoblastoma complexes to the ciliary body (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dittner-Moormann S., Reschke M., Abbink F.C.H. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe: A survey by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28963. doi: 10.1002/psc.28963.
2. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. *Онкохирургия*. 2011;3(4):4–8. [Ushakova T.L., Pavlovskaya A.I., Polyakov V.G. Morphological prognostic factors in children with unilateral retinoblastoma after initial enucleation. *Onkokhirurgiya = Oncosurgery*. 2011;3(4):4–8. (In Russ.)].
3. Singh L., Kashyap S. Update on pathology of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(12):2011–6. doi: 10.18240/ijo.2018.12.22.
4. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011;22(3):41–8. [Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2011;22(3):41–8. (In Russ.)].
5. Ушакова Т.Л. Риск-адаптированная терапия ретинобластомы у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. С. 195. [Ushakova T.L. Risk-adapted therapy for retinoblastoma in children. Thesis of ... Dr. of Sci. (Med.). М., 2012. P. 195. (In Russ.)].
6. Sastre X., Chantada G.L., Doz F., Wilson M.W., de Davila M.T., Rodríguez-Galindo C., Chintagumpala M., Chévez-Barrios P.; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1199–202. doi: 10.5858/133.8.1199.
7. Kaliki S., Shields C.L., Cassoux N., Munier F.L., Chantada G., Grossniklaus H.E., Yoshikawa H., Fabian I.D., Berry J.L., McKenzie J.D., Kimani K., Reddy M.A., Parulekar M., Tanabe M., Furuta M., Grigorovski N., Chevez-Barrios P., Scanlan P., Eagle R.C. Jr, Rashid R., Coronado R.D., Sultana S., Staffieri S., Frenkel S., Suzuki S., Ushakova T.L., Ji X. Defining High-risk Retinoblastoma: A Multicenter Global Survey. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(1):30–6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4732.
8. Chévez-Barrios P., Eagle R.C. Jr, Krailo M., Piao J., Albert D.M., Gao Y., Vemuganti G., Ali M.J., Khetan V., Honavar S.G., O'Brien J., Leahey A.M., Matthay K., Meadows A., Chintagumpala M. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883–91. doi: 10.1200/JCO.18.01808.
9. Sreelakshmi K.V., Chandra A., Krishnakumar S., Natarajan V., Khetan V. Anterior Chamber Invasion in Retinoblastoma: Not an Indication for Adjuvant Chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4654–61. doi: 10.1167/iovs.17-22111.

Статья поступила в редакцию: 20.02.2024. Принята в печать: 25.03.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.02.2024. Accepted for publication: 25.03.2025.

Рецидивы нейробластомы группы высокого риска с изолированным лептоменингеальным поражением

А.Н. Турчина¹, Д.Ю. Качанов², Н.А. Андреева², Д.Т. Уталиева², Р.А. Моисеенко², И.В. Сидоров²,
Д.М. Коновалов², М.Э. Дубровина², А.А. Гвоздев², Т.В. Шаманская²

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

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

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

Актуальность. Нейробластома (НБ) — это наиболее распространенная экстракраниальная злокачественная солидная опухоль детского возраста, около 50 % больных на момент постановки диагноза стратифицируются в группу высокого риска (ВР). Несмотря на мультимодальный подход к терапии, у половины пациентов развивается рецидив заболевания с преимущественным поражением костей скелета и костного мозга. Рецидивы с локализацией в центральной нервной системе (ЦНС) встречаются крайне редко и носят преимущественно паренхиматозный характер. Изолированное лептоменингеальное поражение представляет собой невероятно редкое (0,6 % всех рецидивов), но крайне агрессивное проявление рецидива НБ, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Представлено описание 3 клинических случаев развития ЦНС-рецидивов с изолированным лептоменингеальным поражением у пациентов с НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты. В исследование включены 3 пациента с изолированным лептоменингеальным рецидивом (ЛМР) НБ. Их возраст на момент постановки первичного диагноза составил 23, 36 и 80 месяцев. Инициально больные были стратифицированы в группу ВР согласно протоколу ГРОН НВ-2004. У 2 пациентов была обнаружена амплификация в гене MYCN, у 1 больного — увеличение числа копий (gain) гена MYCN; также у 2 детей была выявлена делеция хромосомного региона 1p, у одного — делеция хромосомного региона 11q. У 2 пациентов обнаружена мутация в гене ALK: в одном случае — в ткани первичной опухоли, в другом — в ткани рецидивной опухоли. Время от постановки первичного диагноза до констатации ЛМР заболевания составило 5, 15 и 16 мес. В 2 случаях ЦНС-рецидив дебютировал с появления клинической симптоматики, в 1 наблюдении он был выявлен при проведении контрольного обследования. Все пациенты получали противорецидивную терапию препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер, двое — молекулярно-направленную терапию ингибиторами ALK, только 1 больной получил крианоспинальное облучение и интратекальное введение химиопрепарата.

Двое детей умерли на фоне прогрессирования заболевания (ПЗ). Один пациент на момент публикации жив без ПЗ, время наблюдения составляет 9 мес от констатации рецидива.

Выводы. Лептоменингеальное поражение ЦНС в рецидиве НБ может характеризоваться неспецифической клинической презентацией, требующей дифференциального диагноза с токсичностью терапии. Необходим комплексный терапевтический подход с проведением химиотерапии, лучевой терапии, интратекального введения препаратов для улучшения отдаленной выживаемости этой подгруппы больных.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, рецидивы, лептоменингеальное поражение

Для цитирования: Турчина А.Н., Качанов Д.Ю., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Моисеенко Р.А., Сидоров И.В., Коновалов Д.М., Дубровина М.Э., Гвоздев А.А., Шаманская Т.В. Рецидивы нейробластомы группы высокого риска с изолированным лептоменингеальным поражением. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):96–106.

Информация об авторах

А.Н. Турчина: врач-ординатор детский онколог, старший лаборант кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: doc@aturchina.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5751-2063>

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

Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Д.Т. Уталиева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dinara.utalieva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

И.В. Сидоров: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

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

М.Э. Дубровина: биолог клинко-диагностической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.dubrovina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

А.А. Гвоздев: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: gvzalex@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

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>

Вклад авторов

А.Н. Турчина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Д.Ю. Качанов: анализ клинического и научного материала, литературное редактирование
Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Р.А. Моисеенко, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, М.Э. Дубровина, А.А. Гвоздев: анализ клинических данных, подготовка иллюстративного материала, дополнение текста рукописи, научное редактирование статьи
Т.В. Шаманская: разработка концепции исследования, редактирование клинического и научного материала

Isolated leptomeningeal relapses in high-risk neuroblastoma

A.N. Turchina¹, D.Yu. Kachanov², N.A. Andreeva², D.T. Utalieva², R.A. Moiseenko², I.V. Sidorov², D.M. Kononov², M.E. Dubrovina², A.A. Gvozdev², T.V. Shamanskaya²

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

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Background. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid malignant tumor of childhood, about 50 % of patients with NB are stratified into a high-risk (HR) group at the time of diagnosis. Despite the multimodal approach to therapy, half of the patients develop relapse of the disease, affecting mostly bones and bone marrow. Relapses with localization in the central nervous system (CNS) are extremely rare and are predominantly parenchymal in nature. Isolated leptomeningeal involvement at relapse is an incredibly rare (0.6 % of all relapses), but is characterized by extremely aggressive manifestation and associated with unfavorable prognosis.

Materials and methods. A description of three clinical cases of CNS relapses with isolated leptomeningeal lesions in patients with HR NB treated at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Results. The study included 3 patients with isolated leptomeningeal relapse of NB. The age at the time of the initial diagnosis was 23, 36, and 80 months. Initially, the patients were stratified into a HR group according to the GPOH NB-2004 protocol. Amplification in the MYCN gene was detected in two patients, gain MYCN in one; deletion of the 1p chromosomal region was also detected in two patients, and deletion of the 11q chromosomal region in one patient. Two patients had a mutation in the ALK gene: in one case, the mutation was found in the primary tumor tissue, in the other — in the relapse tumor tissue. The time from the initial diagnosis to the detection of leptomeningeal recurrence of the disease was 5, 15 and 16 months. In two cases, CNS relapse debuted with the appearance of clinical symptoms, in one case it was detected during a follow-up examination. All patients received anti-relapse therapy with drugs that penetrate the blood-brain barrier, two received molecular-directed therapy with ALK inhibitors, and only one patient received craniospinal irradiation and intrathecal administration of a chemotherapy drug.

Two patients died as the disease progressed. One patient is alive at the time of the publication without disease progression, the follow-up time is 9 months from the diagnosis of relapse.

Conclusions. Leptomeningeal CNS lesion in relapse NB may be characterized by a non-specific clinical presentation requiring a differential diagnosis with the toxicity of therapy. Comprehensive therapeutic approach with chemotherapy, radiation therapy, and intrathecal administration of drugs is needed to improve the long-term survival of this subgroup of patients.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, relapses, leptomeningeal involvement

For citation: Turchina A.N., Kachanov D.Yu., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Moiseenko R.A., Sidorov I.V., Kononov D.M., Dubrovina M.E., Gvozdev A.A., Shamanskaya T.V. Isolated leptomeningeal relapses in high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):96–106.

Information about the authors

A.N. Turchina: Resident, Pediatric Oncologist, Senior Laboratory Assistant Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Institute of Motherhood and Childhood N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: doc@aturchina.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5751-2063>

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

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

D.T. Utalieva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinara.utalieva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

I.V. Sidorov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Anatomical Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

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

M.E. Dubrovina: Biologist of the Clinical and Diagnostic Laboratory at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.dubrovina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

A.A. Gvozdev: Radiologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gvzalex@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors, 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>

Authors' contribution

A.N. Turchina: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

D.Yu. Kachanov: analysis of clinical and scientific material, literary editing

N.A. Andreeva, D.T. Utalieva, R.A. Moiseenko, I.V. Sidorov, M.D. Kononov, M.E. Dubrovina, A.A. Gvozdev: analysis of clinical data, preparation of illustrative material, addition of the text of the article, scientific editing of the article

T.V. Shamanskaya: development of a research concept, editing of clinical and scientific materials

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) — это наиболее распространенная экстракраниальная злокачественная солидная опухоль детского возраста, которая занимает 8 % в структуре детских онкологических заболеваний. Наиболее частые локализации первичной опухоли включают надпочечники (40–60 % случаев), забрюшинное пространство (30 %) и заднее средостение (20 %) [1]. Примерно 50 % пациентов с НБ на момент постановки диагноза стратифицируются в группу высокого риска (ВР), характеризующуюся наличием метастазов у пациентов старше 18 месяцев или наличием амплификации гена *MYCN* в любом возрасте [2]. Чаще всего отдаленные метастазы поражают костный мозг (КМ), кости скелета, лимфатические узлы (ЛУ) и печень. Инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается крайне редко — всего в 0,6 % случаев [1].

Рецидивы НБ группы ВР встречаются в 50 % наблюдений и представляют собой серьезную терапевтическую проблему [3]. Среди них рецидивы с вовлечением ЦНС, по разным данным, составляют 4,5–11 % всех случаев и подразделяются на паренхиматозные, лептоменингеальные (ЛМР) и паренхиматозно-лептоменингеальные [3–5].

ЦНС-рецидивы НБ с изолированным лептоменингеальным поражением встречаются крайне редко (13 % от числа ЦНС-рецидивов и 0,6 % от всех рецидивов) [4]. Несмотря на низкую частоту встречаемости, эта форма рецидивов представляет особую сложность для диагностики и лечения.

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития изолированного лептоменингеального поражения у пациентов с рецидивом НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2024 г., и обзор международной литературы.

Материалы и методы

Представлено описание клинической презентации, диагностики и лечения пациентов с изолированным лептоменингеальным поражением в рецидиве/прогрессии у пациентов с НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 01.2012 по 12.2024 (156 мес). За указанный период выявлено 3 случая изолированного ЛМР, что составило 0,7 % от всех пациентов с НБ группы ВР, включенных в исследование, и 1,4 % от всех неблагоприятных событий (рецидив/прогрессия заболевания (ПЗ)).

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев постановки диагноза НБ, стадирование осуществлялось по Международной системе стадирования пациентов с НБ INSS (International Neuroblastoma Staging System), определение группы риска и лечение проводились по модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004 [6, 7].

При подозрении на развитие ЦНС-рецидива все пациенты осматривались врачом-неврологом. Оценка распространенности метастатического процесса проводилась с помощью методов анатомической визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением. Всем пациентам выполнялась люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора. Также при развитии рецидива заболевания проводилось обследование для исключения других компартментов метастатического поражения.

У всех пациентов оценивалось наличие протокольных несбалансированных хромосомных aberrаций (амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36), а также делеции 11q23 и амплификации гена *ALK* с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

В целях выявления мишеней для молекулярно-направленной терапии проводилось высокопроизводительное секвенирование (Next Generation Sequencing, NGS) ДНК, выделенной из ткани опухоли с использованием таргетных панелей QIASeq (Qiagen, Германия) и Prep&Seq U-panel (ParSeq Lab, Россия), включающей гены, значимые в этиопатогенезе детских солидных опухолей, в том числе все экзоны гена *ALK*.

Терапия ЦНС-рецидива состояла из курсов полихимиотерапии (ПХТ), включавших препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), лучевую терапию (ЛТ) в объеме краниоспинального облучения (КСО) и другие методы лечения. Вся терапия пациенты получали в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с ЛМР НБ. Статус по заболеванию был оценен на 22.03.2025.

Результаты

В исследование включены 3 пациента с изолированным ЛМР НБ (общая характеристика представлена в таблице). Возраст на момент постановки

Характеристика пациентов с изолированным ЛМР НБ группы ВР
Characteristics of the patients with isolated leptomeningeal relapse of high-risk neuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at diagnosis, months	Молекулярно-генетический профиль опухоли Molecular and genetic profile of the tumor				Стадия Stage		Объем инитиальной терапии Extent of treatment for the primary tumor	Время от постановки диагноза до рецидива заболевания, мес Time from diagnosis to relapse, months	Симптомы на момент рецидива заболевания Symptoms at the time of relapse	Характер рецидива Type of relapse	Объем терапии в рецидиве Extent of treatment for disease relapse	Статус пациента Patient's status
			del Ip36	del 11q23	амплификация MYCN	абберации ALK	INSS	INRGSS						
№ 1	Мужской Male	36	+	-	+	-	4	M	GPOH NB-2004: индукционная терапия (6 курсов N5/N6) — полный ответ; ВДХТ с ауто-ТГСК, RoQ (3 курса) GPOH NB-2004: induction (6 courses N5/N6) — complete response; HDCT with auto-HSCT, RoQ (3 courses)	13	Бессимптомное увеличение забрюшинных ЛУ Asymptomatic enlargement of retroperitoneal lymph nodes	Локальный Local	3 курса противорецидивной терапии по схеме IT 3 IT courses	Смерть от прогрессирования заболевания Death from disease progression
№ 2	Мужской Male	23	+	-	+	+	4	M	HR-NB-2024: индукционная терапия (6 курсов N5/N6/N5Q/N6Q) HR-NB-2024: induction (6 courses N5/N6/N5Q/N6Q)	5	Слабость, боль в нижних конечностях, нарушение походки, тремор верхних конечностей Weakness, pain in the lower extremities, gait disorder, tremor of the upper extremities	Метастатический ЦНС-рецидив (ЛМР) Metastatic CNS relapse (leptomeningeal)	5 курсов ПХТ по схеме TOTEM + ALK-ингибитор лорлатиниб 5 TOTEM courses + ALK-inhibitor lorlatinib	Смерть от прогрессирования заболевания Death from disease progression
№ 3	Мужской Male	80	-	+	gain	-	4	M	HR-NB-2024: индукционная терапия (6 курсов N5/N6/N5Q/N6Q) — частичный ответ; ВДХТ + ауто-ТГСК, RoQ (5 курсов), ЛТ HR-NB-2024: induction (6 courses N5/N6/N5Q/N6Q) — partial response; HDCT with auto-HSCT, RoQ (5 courses)	15	Бессимптомные узловые образования по оболочкам головного и спинного мозга Asymptomatic leptomeningeal (brain and spinal cord) nodular metastases	Метастатический ЦНС-рецидив (ЛМР) Metastatic CNS relapse (leptomeningeal)	2 курса IT, 4 курса ВТ, топотекан и/в, ЛТ (КСО), 1 курс гресии темозоломида 2 IT courses, 4 BT courses, irinotecan, RT (craniospinal irradiation), 1 mono temozolomide course	Жив, без признаков прогрессирования заболевания Alive, without signs of disease progression

Примечание. INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) — Международная система стадирования группы риска у пациентов с НБ; HR-NB-2024 — протокол клинического исследования «Применение режима индукционной химиотерапии для лечения пациентов детского возраста с НБ и ганглионейробластомой 4-й стадии группы ВР»; RoQ — 13-цис-Ретиноевая кислота + dinutuximab бета; N5 — цисплатин + etoposide + vincristine; N6 — dacarbazine + ifosfamide + doxorubicin; N5Q — cisplatin + etoposide + vincristine + dinutuximab бета; N6Q — vincristine + dacarbazine + ifosfamide + doxorubicin + dinutuximab бета; IT — иринотекан + темозоломид; ВДХТ — высокодозная химиотерапия (по схеме троосульфана/мелфалана); ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; TOTEM — топотекан + темозоломид; ВТ — бевацизумаб + иринотекан + темозоломид, и/в — интравенцикулярное введение.

Note. INSS — International Neuroblastoma Staging System; INRGSS — International Neuroblastoma Risk Group Staging System; NB-2004 — protocol of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology; HR-NB-2024 — protocol of the clinical trial "Application of induction chemotherapy for treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma and ganglioneuroblastoma"; RoQ — 13-cis-Retinoic acid + dinutuximab beta; N5 — cisplatin + etoposide + vincristine; N6 — vincristine + dacarbazine + ifosfamide + doxorubicin; N5Q — cisplatin + etoposide + vincristine + dinutuximab beta; N6Q — vincristine + dacarbazine + ifosfamide + doxorubicin + dinutuximab beta; IT — irinotecan + temozolomide; HDCT — high-dose chemotherapy (according to the scheme troosulfan/melphalan); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; RT — radiation therapy; TOTEM — topotecan + temozolomide; V — bevacizumab + irinotecan + temozolomide, i/v — intravenous administration.

первичного диагноза составил 23, 36 и 80 месяцев. Все пациенты были мальчиками и инициально стратифицированы в группу ВР согласно протоколу GPOH NB-2004. У 2 больных была обнаружена амплификация гена *MYCN*, у 1 — увеличение числа копий (gain) гена *MYCN*; также у 2 пациентов выявлена делеция хромосомного региона 1p, у 1 — делеция хромосомного региона 11q. Время от постановки первичного диагноза до констатации ЛМР заболевания составило 5, 15 и 16 мес.

Два пациента умерли на фоне ПЗ. Один больной на момент публикации жив без прогрессии, время наблюдения составляет 9 мес.

Клинический случай № 1

Пациент А., 36 месяцев. Рожден от I беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени и оперативных родов на сроке 40 недель. Семейный анамнез по онкологическим заболеваниям неотягощен.

Заболевание манифестировало с жалоб на боли в животе, снижение веса, слабость, вялость, появление геморрагического синдрома. При проведенном дообследовании в объеме ультразвукового исследования органов брюшной полости было обнаружено объемное образование правого надпочечника.

Пациент госпитализирован в онкологическое отделение, где после дообследования был установлен диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение печени, забрюшинных ЛУ, костей черепа, правой орбиты, КМ). Цитогенетическое исследование методом FISH выявило амплификацию гена *MYCN* и делецию 1p36; делеция 11q23 и амплификации гена *ALK* не обнаружены.

Пациенту была начата специфическая терапия по протоколу GPOH-NB-2004 для группы ВР. Химиотерапия (ХТ) переносилась удовлетворительно, и по завершении индукционного этапа удалось достичь полного ответа. Следующим этапом терапии стала ВДХТ по схеме треоосульфат/мелфалан с последующей ауто-ТГСК.

Однако на контрольных обследованиях после 3-го курса дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой в комбинации с иммунотерапией (ИТ) динутуксимабом бета отмечалась отрицательная динамика за счет увеличения забрюшинных ЛУ. По результатам гистологического исследования ткани ЛУ (биопсия) был констатирован локальный рецидив заболевания. Гистологический материал был направлен для проведения углубленного молекулярно-генетического исследования. В качестве терапии второй линии была выбрана схема с использованием иринотекана и темозоломида, а также проведена ЛТ на область ЛУ в рецидиве заболевания в суммарной очаговой дозе (СОД) 21 Гр.

После проведения 3 курсов противорецидивной ПХТ наблюдалось ухудшение состояния пациента: нарушение координации движений, речи, появление тризма, головных болей и когнитивных нарушений (брадипсихия). Дообследование в объеме МРТ ЦНС выявило второй системный рецидив с диффузным поражением оболочек головного и спинного мозга (рис. 1). По данным скинти-

графии с метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) очагов патологического накопления МЙБГ достоверно выявлено не было. При исследовании спинномозговой жидкости обнаружены опухолевые клетки (рис. 2).

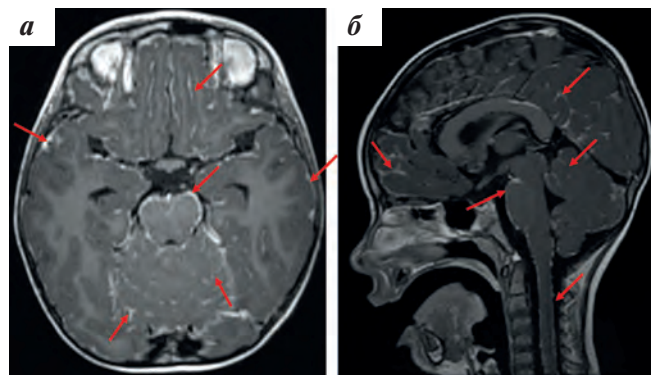


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента № 1 на момент верификации ЛМР заболевания в T1-взвешенных изображениях (ВИ) с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях. По данным МРТ выявляется диффузное фрагментарно повышенное контрастирование по мягким мозговым оболочкам больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга и в видимой части спинного мозга шейного отдела без явного формирования узлов (фрагменты повышенного контрастирования оболочки указаны красными стрелками). Отчетливо видно отсутствие вовлечения вещества головного мозга во всех зонах поражения, подтверждающее изолированное лептоменингеальное поражение

Fig. 1. Brain MRI of patient No. 1 at the time of verification of the leptomeningeal recurrence of the disease in T1-weighted images (WI) contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections. According to MRI data, diffuse fragmentary increased contrast is detected along the soft meninges of the cerebral hemispheres, cerebellum, brain stem and in the visible part of the spinal cord of the cervical region without obvious nodule formation (fragments of increased contrast of the meninges are indicated by red arrows). The absence of involvement of the brain substance in all areas of the lesion, which confirms isolated leptomeningeal involvement

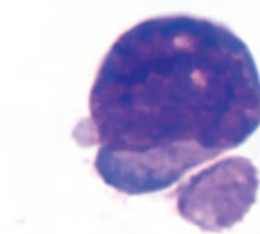


Рис. 2. Опухолевые клетки, обнаруженные при исследовании ликвора пациента № 1 на момент верификации ЛМР заболевания (окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$)

Fig. 2. Tumor cells detected by examining the cerebrospinal fluid of patient No. 1 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease (Romanowsky-Giemsa staining, $\times 1000$)

В качестве третьей линии терапии была выбрана схема с использованием препаратов топотекан и темозоломид. Учитывая обнаружение в ткани опухоли в момент первого рецидива заболевания мутации *ALK* (NM_004304.4) c.3824G>A, p.R1275Q (частота альтернативного аллеля (ЧАА) — 36 %), в терапию был добавлен *ALK*-ингибитор алектиниб, характеризующийся проникновением через ГЭБ. Был проведен 1 курс ПХТ в сочетании с таргетной терапией.

Однако, несмотря на смену линии терапии, отмечалось нарастание неврологической симптоматики, пациент умер от ПЗ. Длительность наблюдения от развития ЦНС-рецидива составила 125 дней.

Клинический случай № 2

Пациент А., 23 месяца. Рожден от III беременности, третьих самостоятельных родов на сроке 39–40 недель. Семейный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям: бабушка по линии матери умерла в возрасте 54 лет от остеосаркомы.

Заболевание манифестировало с жалоб на слабость, отказ от еды и боли в животе. Пациент был госпитализирован по месту жительства, где при дообследовании обнаружено неоднородное образование в проекции правой почки. После дальнейшего обследования и проведения биопсии увеличенного пахового ЛУ слева пациенту установлен диагноз: низкодифференцированная НБ забрюшинного пространства справа, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение отдаленных ЛУ, КМ).

Цитогенетическое исследование методом FISH выявило гетерогенную амплификацию гена MYCN по типу двойных ацентрических хромосом (double minute chromosomes, dmin) и делецию хромосомного региона 1p36. Амплификация гена ALK и делеция хромосомного региона 11q23 не обнаружены. При NGS обнаружена миссенс-мутация в гене ALK (NM_004304.5) с.3735C>A, p.F1245L (ЧАА – 32 %).

Во время инициальной госпитализации отмечались ухудшение состояния ребенка, прогрессирование абдоминального компартмент-синдрома, дыхательной недостаточности, была инициирована специфическая терапия по модифицированному протоколу с применением индукционной химиоиммунотерапии NB-HR-2023 (ИТ GD2-направленными моноклональными антителами была добавлена с 3-го курса индукционной ПХТ). На фоне 1-го курса индукционной ПХТ отмечалось развитие кровотечения в брюшную полость, интраоперационно в подпеченочном пространстве обнаружена некротизированная ткань. На фоне индукционной терапии наблюдалась гастроинтестинальная токсичность, гастроэнтероколит, клостридиальная инфекция, аллергическая реакция (сыпь), нейромиопатия. По контрольным обследованиям после 6 курсов терапии наблюдалась положительная динамика в виде сокращения размеров образования (включая его хирургическое удаление – более 95 %), однако отмечено ухудшение неврологического статуса.

Во время проведения контрольных обследований наблюдалось ухудшение клинического статуса пациента в виде появления немотивированной слабости и боли в нижних конечностях, нарушения походки. Проводилась дифференциальная диагностика между нейротоксичностью на фоне специфической химиоиммунотерапии и ЦНС-прогрессией. По данным сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ определялось очаговое накопление радиофармпрепарата превертебрально справа на уровне L1–L2 (что соответствовало остаточному образованию). Однако при проведении дальнейшего дообследова-

ния в объеме МРТ ЦНС подтверждена системная ПЗ с диффузным поражением оболочек головного и спинного мозга (рис. 3, 4). При исследовании ликвора обнаружены опухолевые клетки, что позволило подтвердить развитие ЦНС-прогрессии заболевания.

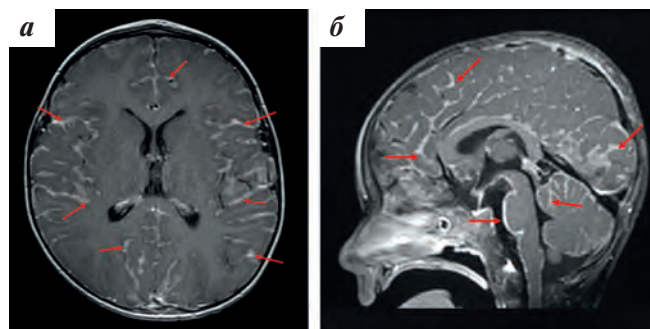


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента № 2 на момент верификации ЛМР заболевания в T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях. По данным МРТ выявляется диффузное тотальное повышенное контрастирование на всем протяжении по утолщенным мягким мозговым оболочкам больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга и в видимой части спинного мозга шейного отдела, без явного формирования узлов (для примера указаны красными стрелками)

Fig. 3. Brain MRI of patient No. 2 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease in T1WI contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections. According to MRI data, diffuse totally increased contrast is detected throughout the thickened soft meninges of the cerebral hemispheres, cerebellum, brain stem and in the visible part of the spinal cord of the cervical region, without obvious nodule formation (indicated by red arrows)

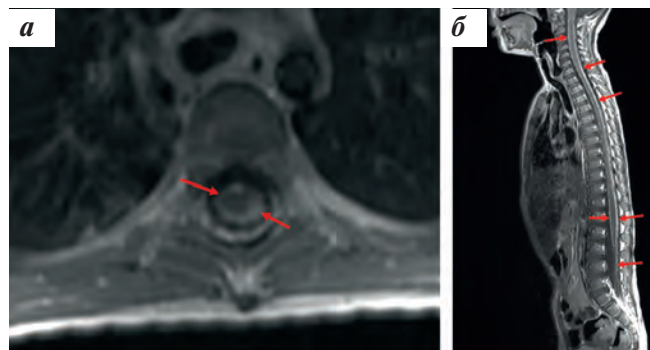


Рис. 4. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях пациента № 2 на момент верификации ЛМР заболевания. Выявляется диффузное лептоменингеальное контрастирование по утолщенной мягкой оболочке на всем протяжении спинного мозга и накопление по ходу корешков конского хвоста (указаны красными стрелками). На аксиальном срезе на уровне грудного отдела хорошо видна неравномерная толщина мягкой мозговой оболочки по контуру спинного мозга

Fig. 4. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections of patient No. 2 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease. Diffuse leptomeningeal contrast is revealed along the thickened soft membrane throughout the spinal cord and accumulation along the roots of the cauda equina (indicated by red arrows). The axial section at the level of the thoracic region clearly shows the uneven thickness of the soft meninges along the contour of the spinal cord

Пациенту была инициирована противорецидивная терапия, включающая препараты топотекан и темозоломид. Учитывая неблагоприятный прогноз и наличие миссенс-мутации ALK p.F1245L в ткани опухоли, принято решение о добавлении в терапию ALK-ингибитора (лорлатиниб).

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение выраженности радикулярного синдрома и атаксических нарушений, однако сохранялись миопатический и атактический синдромы.

По данным контрольной МРТ ЦНС после 2-го и 3-го курсов противорецидивной терапии была подтверждена положительная динамика в виде снижения степени поражения оболочек головного и спинного мозга, а также уменьшения патологических изменений вдоль корешков конского хвоста.

Тем не менее при проведении контрольных обследований после 5-го курса противорецидивной ПХТ отмечена отрицательная динамика за счет увеличения в динамике забрюшинного ЛУ, по данным сцинтиграфии с МЙБГ очагов патологического накопления выявлено не было. В целях исключения ПЗ проведена диагностическая биопсия, по результатам гистологического исследования исключено увеличение забрюшинного ЛУ за счет феномена «дозревания» и констатирована ПЗ. Она была также подтверждена по данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, где выявлена патологическая метаболическая активность в костях скелета, надключичных и внутригрудных ЛУ, по плевре, в забрюшинном пространстве и воротах печени, а также мягкотканые компоненты в правой теменной области и по ходу 6-го ребра справа. По данным МРТ ЦНС также отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессии метастатического поражения по оболочкам головного мозга с тенденцией к формированию патологических узлов, а также появление крупных участков в гемисферах мозжечка субтенториально с распространением в вещество мозжечка.

NGS ткани опухоли в момент второй ПЗ (пораженный ЛУ) позволило обнаружить онкогенную мутацию в гене TP53 (NM_000546.6) с.404G>T, p.V135F (ЧАА — 80 %), кроме выявленной в первичной опухоли мутации в гене ALK (в прогрессии ЧАА составила 39 %).

Пациент погиб от ПЗ. Длительность наблюдения от момента констатации ЦНС-рецидива составила 160 дней.

Клинический случай № 3

Пациент А., 80 месяцев. Рожден от I беременности, первых родов на 41-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения. Семейный анамнез по онкологическим и гематологическим заболеваниям не отягощен.

Заболевание манифестировало с жалоб на периодическое недомогание и головные боли. Спустя 2 мес у ребенка появился отек правого глаза, по поводу чего он был консультирован офтальмологом, выявлены застойные явления диска зрительного нерва, предположительно связанные с патологией головного мозга. Пациент был направлен к нейрохирургу, проведена нативная мультиспиральная КТ головного мозга, где выявлено деструктивное образование передней черепной ямки с прорастанием в вещество головного мозга и область орбиты.

Далее пациент госпитализирован в отделение нейрохирургии, где при дообследовании дополнительно было обнаружено объемное образование в области правого надпочечника. После дальнейшего обследования и выпол-

нения биопсии образования и измененного внутрибрюшного ЛУ установлен диагноз: низкодифференцированная НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение КМ, позвонков Th1, Th4, Th11, L3, костей черепа с деструкцией стенок лобной, теменной и затылочной кости, лобной пазухи и верхней стенки глазницы справа).

Цитогенетическое исследование методом FISH выявило делецию хромосомного региона 11q23. Амплификация генов MYCN и ALK, а также делеции хромосомного региона 1p36 не обнаружены. В 43 % ядер соотношение сигналов гена MYCN к контрольному региону составило 1,5–3, что соответствует понятию gain. Методом NGS была выявлена нонсенс-мутация ATRX (NM_000489.6) с.2341C>T, p.R781X (ЧАА — 42 %).

Пациенту была инициирована специфическая терапия по модифицированному протоколу с применением индукционной химиоиммунотерапии NB-HR-2023. После завершения индукционного этапа терапии установлен частичный ответ. В дальнейшем была продолжена стандартная протокольная терапия, в том числе ВДХТ по схеме треосульфат/мелфалан с ауто-ТГСК, ЛТ на область остаточной первичной опухоли (в СОД 21 Гр), постконсолидационная терапия с применением 13-цис-Ретиноевой кислоты и динутуксимаба бета.

После завершения постконсолидационной ИТ при контрольных обследованиях отмечено появление множественных узловых образований по оболочкам головного и спинного мозга (рис. 5). При неврологическом осмотре патологии не выявлено. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ патологического накопления радиофармпрепарата достоверно выявлено не было. В целях верификации процесса проведено хирургическое вмешательство в объеме микрохирургического удаления объемного узлового образования оболочек спинного мозга на уровне Th8–10 с нейрофизиологическим мониторингом. По данным гистологического исследования подтверждена прогрессия НБ с изолированным поражением оболочек головного и спинного мозга. При неоднократных исследованиях ликвора опухолевые клетки обнаружены не были.

Проведено повторное дополнительное молекулярно-генетическое исследование опухоли в рецидиве заболевания — при цитогенетическом исследовании методом FISH в 50 % ядер обнаружена делеция хромосомного региона 11q23. Амплификация генов MYCN и ALK и делеции хромосомного региона 1p36 не обнаружены. В 38 % ядер соотношение сигналов от гена MYCN к контрольному региону составляет 1,5–3, что соответствует понятию gain. Таким образом, молекулярно-генетический профиль опухоли остался прежним. В ходе проведения NGS в ткани опухоли не были обнаружены онкогенные варианты, в том числе и нонсенс-мутация в гене ATRX, которая была выявлена в ткани первичной опухоли.

В качестве терапии второй линии была выбрана схема с применением препаратов бевацизумаб, иринотекан, темозоломид, также после установления резервуара Оммая инициировано интравентрикулярное введение топотекана. Контрольные обследования после 4 курсов противорецидивной ПХТ показали стабилизацию заболевания (рис. 6).

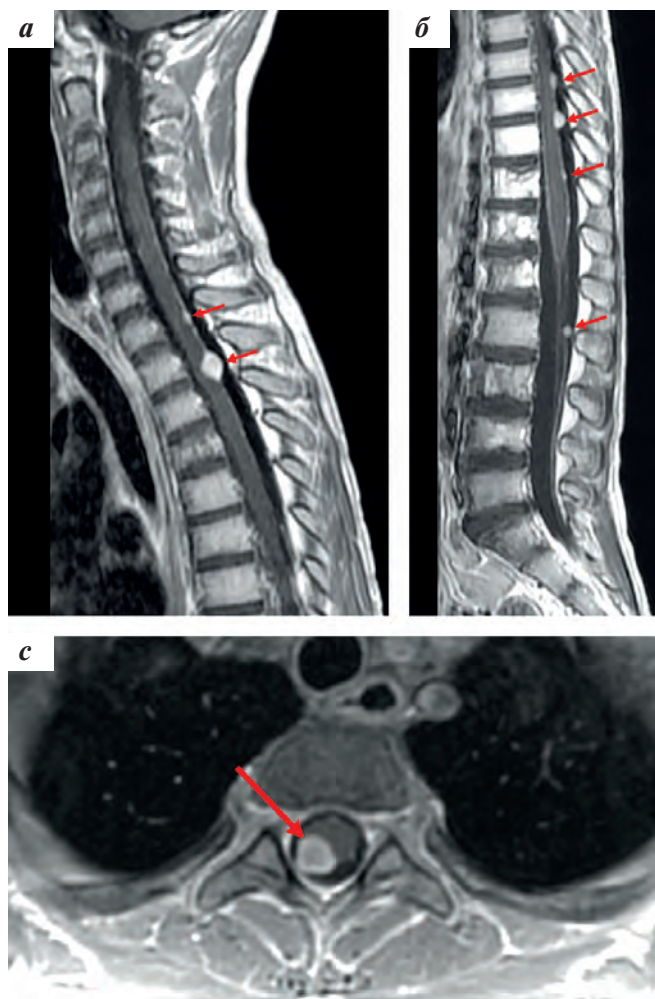


Рис. 5. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной (а, б) и аксиальной (в) проекциях пациента № 3 на момент верификации ЛМР заболевания. По оболочкам спинного мозга определяются множественные солидные опухолевые образования (указаны красными стрелками), накапливающие контрастный препарат. Наиболее крупное из них расположено на уровне Th3 на аксиальных сканах (в), хорошо видны оболочечное расположение опухолевого узла и локальная компрессия задне-правого контура спинного мозга

Fig. 5. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in the sagittal (a, б) and axial (в) projection of patient No. 3 at the time of verification of the leptomeningeal recurrence of the disease. Multiple solid tumors are detected along the meninges of the spinal cord (indicated by red arrows) accumulating contrast. The largest of them is located at the Th3 level on axial scans (в), the leptomeningeal location of the tumor node and local compression of the posterior-right contour of the spinal cord are clearly visible

Следующим этапом пациенту проведено КСО в СОД 36 Гр. По результатам контрольных обследований через месяц после завершения КСО и суммарно 6 курсов противорецидивной ПХТ отмечалась некоторая положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов по оболочкам спинного мозга.

В связи с выраженной гематологической токсичностью после проведения ЛТ следующим этапом пациенту инициирована монотерапия темозоломидом. По восстановлении гемопоэза ребенку рекомендовано продолжение специфической терапии по схеме иринотекан/темозоломид. На момент публикации пациент жив без ПЗ 182 дня от констатации ЦНС-рецидива заболевания (рис. 7).



Рис. 6. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной проекции пациента № 3. На контрольных МРТ после 4 курсов противорецидивной терапии по оболочкам спинного мозга сохраняются множественные стабильные опухолевые солидные узлы (указаны красными стрелками), интенсивно накапливающие парамагнетик, без динамики. Наиболее крупный очаг расположен на уровне Th3, с сужением позвоночного канала на данном уровне и теми же признаками компрессии спинного мозга

Fig. 6. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in sagittal projection of patient No. 3. On control MRI scans, after 4 courses of anti-relapse therapy, multiple stable solid tumor nodules (indicated by red arrows) persist along the spinal cord meninges, intensively accumulating paramagnetic material, without dynamics. The largest focus is located at the Th3 level, with narrowing of the spinal canal at this level and, as before, signs of spinal cord compression are clearly visible



Рис. 7. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной проекции пациента № 3. На контрольных исследованиях после проведения КСО и 6 курсов противорецидивной терапии по оболочкам спинного мозга сохраняются множественные опухолевые солидные узлы, интенсивно накапливающие парамагнетик, с уменьшением размеров всех очагов. Наиболее крупный очаг на уровне Th3 (указан красной стрелкой) уменьшился на 50% (размеры после лечения составили 6 × 5 × 9 мм, V — 0,14 см³ (размеры до лечения — 9 × 7 × 10 мм, V — 0,33 см³))

Fig. 7. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in sagittal projection of patient No. 3. In control studies after craniospinal irradiation and 6 courses of anti-relapse therapy, multiple solid tumor nodules persist along the membranes of the spinal cord, intensively accumulating paramagnetic, with a decrease in the size of all foci. The largest focus at the Th3 level (indicated by the red arrow) decreased by 50% (dimensions after treatment up to 6 × 5 × 9 mm, V = 0.14 cm³ (before treatment — 9 × 7 × 10 mm, V = 0.33 cm³))

Обсуждение

НБ является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, при этом около 50 % пациентов инициально стратифицируются в группу ВР. Интенсивная мультимодальная терапия позволила улучшить общую выживаемость (ОВ), однако несмотря на это приблизительно 50 % больных группы ВР сталкиваются с рецидивом заболевания [3]. В то же время благодаря интенсификации лечения и применению ИТ GD2-направленными моноклональными антителами в первой линии удастся лучше контролировать опухолевый процесс. Бессобытийная выживаемость больных из групп наблюдения и промежуточного риска составляет $97,7 \pm 2,2$ % и 88 ± 2 % соответственно, таким образом, даже пациенты с инициально благоприятным прогнозом могут столкнуться с рецидивом заболевания [8].

В группе ВР рецидивы заболевания чаще имеют метастатический характер с поражением костей скелета и КМ. Современные методы визуализации (КТ и МРТ) позволяют более точно и на более ранних сроках выявлять патологические изменения у пациентов как на этапах терапии, так и на этапах динамического наблюдения, в том числе локализованные в редких анатомических зонах, таких как ЦНС. Это дает возможность своевременно инициировать противорецидивную терапию.

Поражение ЦНС при НБ является редким событием даже при рецидиве заболевания и может включать как поражение вещества, так и оболочек головного и спинного мозга. Согласно разным данным, частота встречаемости ЦНС-рецидивов составляет 2,3–21 % [3, 4, 9, 10]. Некоторые исследования показали, что метастазы в ЦНС чаще развиваются в первые 18 мес после постановки диагноза, а предполагаемый риск составляет 8 % в течение 3 лет [11].

В то же время результаты лечения ЦНС-рецидивов при НБ крайне неудовлетворительные. ОВ составляет менее 6 мес, и только 10 % пациентов переживают порог в 36 мес — этот результат существенно не улучшился в период с 1977 по 2017 г. [12]. Риск метастазирования в ЦНС связан как с первоначальными характеристиками пациента (женский пол), так и с особенностями заболевания (амплификация *MUCN*, метастазы в печень, > 1 компартмента метастазирования) и не зависит от предшествующей ВДХТ или ИТ [4]. Большая часть ЦНС-рецидивов (90 %) манифестирует с неврологической симптоматики (внутричерепная гипертензия, судороги и др.) [4], однако заболевание может быть обнаружено при рутинном контрольном обследовании, никаким образом не проявляя себя до этого клинически [9].

ЛМР НБ группы ВР представляют собой еще более редкое (0,6 % всех случаев рецидивов и 13 % ЦНС-рецидивов) [4], но крайне агрессивное событие, существенно влияющее на ОВ пациентов. Несмотря на значительный прогресс в лечении НБ, выживаемость пациентов с ЛМР остается крайне низкой, а терапевтические подходы ограничены.

Диагностика ЛМР является сложной задачей ввиду отсутствия специфической симптоматики. Основными методами являются МРТ ЦНС с контрастным усилением и цитологическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако МРТ не всегда позволяет выявить мелкие очаги диффузного лептоменингеального поражения, а цитология ЦСЖ может оказаться ложноотрицательной, в связи с чем рекомендовано проводить люмбальную пункцию двукратно, что значительно повышает чувствительность метода [13]. В целях как можно более ранней диагностики поражения ЦНС в рамках алгоритма динамического наблюдения, принятого в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пациентам рекомендовано проведение МРТ головного каждые 6 мес после завершения индукционной ПХТ и МРТ спинного мозга — по показаниям.

Также крайне важным является получение материала для проведения гистологического и молекулярно-генетического исследований на ткани рецидивной опухоли в целях поиска таргетируемых aberrаций, поскольку генетический профиль опухоли может изменяться в рецидиве заболевания, что является следствием прогрессивно нарастающей генетической нестабильности новообразования [14]. К сожалению, во многих случаях ЛМР получение материала для проведения молекулярно-генетического исследования является затруднительным.

Терапия ЛМР НБ является не менее сложной задачей, так как необходимо использование препаратов, которые способны проникать через ГЭБ, к примеру, схем иринотекан/темозолomid, топотекан/темозолomid. Кроме того, рекомендовано использование интратекальной ХТ: существует сообщение о достижении полного ответа на фоне применения интратекальной ХТ топотеканом у пациента с рецидивирующим ЛМР после неэффективности внутривенного введения препарата [15]. Современные терапевтические стратегии включают также таргетную терапию, направленную на молекулярные мишени, характерные для НБ, такие как aberrации в гене *ALK*, при генетической верификации которых рекомендовано рассмотреть включение в терапию *ALK*-ингибиторов, проникающих через ГЭБ (лорлатиниб, алектиниб) [16].

В качестве методов локального контроля, если это реализуемо, рекомендовано проведение нейрохирургического вмешательства. Современные хирургические подходы к лечению неопластического менингита могут включать в себя резекцию опухоли, если это поражение является очаговым, или размещение желудочковых резервуаров для облегчения проведения интратекальной ХТ, постановки вентрикулоперитонеальных шунтов при развитии гидроцефалии [17].

Чаще всего в качестве локального контроля над заболеванием при лептоменингеальном поражении используется ЛТ, так как НБ является высокочувствительной к облучению опухолью. Для терапии могут использоваться такие методики, как ЛТ на всю область головного мозга, стереотаксическая радиохirurgия, КСО и др. [18].

Также существуют публикации об успешности проведения радиоиммунотерапии с использованием моноклональных антител, меченных радиоактивными изотопами, вводимых интратекально. В одном из исследований ЛТ (в СОД 10,8–21,6 Гр) проводилась пациентам дважды в день в течение 3 нед. Семнадцать из 21 участника оставались живы на момент публикации статьи, все без признаков ПЗ в ЦНС [19]. По данным исследователей, выживаемость пациентов, получавших данную терапию по поводу ЦНС-рецидива НБ, заметно выросла (медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 года) по сравнению с другими данными [20]. В настоящее время завершена II фаза исследования.

Одним из открытых вопросов остается необходимость добавления ИТ к основному пулу препаратов. Динутуксимаб бета является химерным моноклональным анти-GD2-антителом, которое уже классически применяется в качестве постконсолидационного лечения у пациентов с НБ группы ВР в терапии первой линии. Препарат также хорошо себя зарекомендовал в лечении рецидивов заболевания, однако его роль в терапии рецидивов с поражением ЦНС неоднозначна. Из-за своей структуры и размера динутуксимаб бета не проникает через ГЭБ. Однако вне зависимости от того, происходит ли прямое воздействие препарата на ЦНС или нет, консолидирующая ИТ динутуксимабом бета может быть полезна для лечения других проявлений опухоли и минимизации остаточной болезни в компартментах вне ЦНС [3].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные описанным нами пациентам, демонстрируют исходно неблагоприятный молекулярно-генетический профиль опухоли, выражающийся в наличии прогностически неблагоприятных цитогенетических маркеров, таких как амплификация гена *MYCN* и делеция 11q23. Проведение NGS позволяет обнаружить в большей части случаев потенциальную мишень для таргетной терапии, что является крайне актуальным для таких пациентов ввиду ограниченности терапевтических опций. В приведенных случаях наиболее часто были обнаружены миссенс-мутации в гене *ALK*, таргетируемость которых изучена наиболее широко у пациентов с НБ, и, соответственно, которые выступают основанием для возможной интенсификации терапии.

Вместе с тем обнаружение активирующих мутаций в гене *ALK* при НБ выступает не только как терапев-

тическая опция, но и как прогностический фактор, особенно при активации механизмов, способствующих поддержанию длины теломера, к которым, в частности, относятся амплификация *MYCN* и аберрации в гене *ATRX*. В 2 приведенных нами случаях сочетание этих 2 генетических факторов сопровождало крайне агрессивное течение заболевания.

Интересным выступает и третий клинический случай, при котором в ткани опухоли в дебюте заболевания были выявлены делеция 11q23 и мутация в гене *ATRX*, генетические события более распространенные у подростков и взрослых с НБ, и характеризующие индолентное течение заболевания. При этом в ткани опухоли данного пациента в рецидиве заболевания аберрация в гене *ATRX* была утрачена и не было выявлено других маркеров неблагоприятного прогноза, что может характеризовать иную субпопуляцию опухоли, из которой развился рецидив заболевания. Данный факт подчеркивает необходимость исследования ткани опухоли в текущем рецидиве заболевания, однако проведение биопсии при лептоменингеальном поражении НБ практически невозможно. Учитывая тот факт, что рецидив развивается из пула наиболее агрессивных клеток НБ, при обнаружении соответствующих мутаций в ткани первичной опухоли возможно применение соответствующих терапевтических опций и в рецидиве/ПЗ. Эволюцию значимых генетических изменений в ходе рецидива/ПЗ демонстрирует клинический случай № 2, где отмечено не только сохранение мутации в гене *ALK*, выявленной в первичной опухоли, но и появление нового генетического события в гене *TP53*.

Заключение

В данной статье описаны редкие клинические случаи рецидивов НБ группы ВР в ЦНС с изолированным лептоменингеальным поражением, а также представлен случай ранней диагностики и успешный опыт применения комбинированной системной и интравентрикулярной ХТ в сочетании с КСО, позволивший добиться стабилизации и длительной выживаемости без ПЗ. Возможность развития ЦНС-рецидивов при НБ демонстрирует важность проведения контрольных обследований пациентов группы ВР, выполнения углубленного молекулярно-генетического исследования ткани опухоли в рецидиве заболевания, а также мультидисциплинарного подхода в терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ликарь Ю.Н., Коновалов Д.М., Дубровина М.Э., Щербakov А.П., Друй А.Е., Андреева Н.А., Шарлай А.С. Нейробластома у детей и подростков: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика. М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2024. 104 с. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Likar Yu.N., Konovalov D.M., Dubrovina M.E., Shcherbakov A.P., Druy A.E., Andreeva N.A., Sharlay A.S. Neuroblastoma in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and diagnosis. M.: Federal State Budgetary Institution "Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 104 p. (In Russ.).]
2. Matthay K.K., Valteau-Couanet D. High-risk neuroblastoma and current protocols. In: Neuroblastoma. Cham: Springer, 2020. Pp. 213–35. doi: 10.1007/978-3-030-18396-7_12.
3. Fladt T., Ebinger M., Schreiber M., Ladenstein R.L., Simon T., Lode H.N., Hero B., Schuhmann M.U., Schäfer J., Paulsen F., Timmermann B., Eggert A., Lang P. Multimodal therapy with consolidating haploidentical stem cell transplantation and dinutuximab beta for patients with high-risk neuroblastoma and central nervous system relapse. J Clin Med. 2023;12(19):6196. doi: 10.3390/jcm12196196.
4. Berlanga P., Pasqualini C., Pötschger U., Sangüesa C., Castellani M.R., Cañete A., Luksch R., Elliot M., Schreier G., Kropf M., Morgenstern D., Papadakis V., Ash S., Ruud E., Brock P., Wiecek A., Kogner P., Trahair T., Ambros P., Boterberg T., Castel V., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL1/SIOPEN trial experience. Eur J Cancer. 2021;144:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.020.
5. Шаманская Т.В. Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023. [Shamanskaya T.V. Optimization of therapy for high-risk neuroblastoma in children and adolescents. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2023. (In Russ.).]
6. 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., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. Ann Oncol. 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
7. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
8. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D.J., Cohn S.L. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. J Clin Oncol. 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
9. Wiecek A., Stefanowicz J., Hennig M., Adamkiewicz-Drozynska E., Stypinska M., Dembowska-Baginska B., Gamrot Z., Woszczyk M., Geisler J., Szczepanski T., Skoczen S., Ussowicz M., Pogorzala M., Janczar S., Balwierz W. Isolated central nervous system relapses in patients with high-risk neuroblastoma: clinical presentation and prognosis. BMC Cancer. 2022;22(1):701. doi: 10.1186/s12885-022-09776-x.
10. Simon T., Berthold F., Borkhardt A., Kremens B., De Carolis B., Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. Pediatr Blood Cancer. 2011;56(4):578–83. doi: 10.1002/pbc.22693.
11. Paulino A.C., Nguyen T.X., Barker J.L. Brain metastasis in children with sarcoma, neuroblastoma, and Wilms' tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(1):177–83. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00502-9.
12. Berthold F., Hömberg M., Baadsgaard O. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system: survival analyses from the German Childhood Cancer Registry and the literature. J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):10555. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10555.
13. García Molina E., Penas-Prado M. Neoplastic meningitis in solid tumours: updated review of diagnosis, prognosis, therapeutic management, and future directions. Neurologia (Engl Ed). 2022;37(9):794–805. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.10.009.
14. Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Гегелия Н.В., Абасов Р.Х., Усман Н.Ю., Качанов Д.Ю., Друй А.Е. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(4):18–30. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30. [Andreeva N.A., Shamanskaya T.V., Gegeliya N.V., Abasov R.Kh., Usman N.Yu., Kachanov D.Yu., Druy A.E. Comparative analysis of the genetic profile of neuroblastoma at diagnosis, relapse or disease progression. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(4):18–30. (In Russ.).]
15. Sirachainan N., Visudtibhan A., Tuntiyatarn L., Pakakasama S., Chuansumrit A., Hongeng S. Favorable response of intraomaya topotecan for leptomeningeal metastasis of neuroblastoma after intravenous route failure. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(1):169–72. doi: 10.1002/pbc.20848.
16. Pastorino F., Capasso M., Brignole C., Lasorsa V.A., Bensa V., Perri P., Cantalupo S., Giglio S., Provenzi M., Rabusin M., Pota E., Cellini M., Tondo A., De Ioris M.A., Sementa A.R., Garaventa A., Ponzoni M., Amoroso L. Therapeutic targeting of ALK in neuroblastoma: experience of Italian precision medicine in pediatric oncology. Cancers (Basel). 2023;15(3):560. doi: 10.3390/cancers15030560.
17. Volkov A.A., Filis A.K., Vrionis F.D. Surgical treatment for leptomeningeal disease. Cancer Control. 2017;24(1):47–53. doi: 10.1177/107327481702400107.
18. Frechette K.M., Breen W.G., Brown P.D., Sener U.T., Webb L.M., Routman D.M., Laack N.N., Mahajan A., Lehrer E.J. Radiotherapy and systemic treatment for leptomeningeal disease. Biomedicine. 2024;12(8):1792. doi: 10.3390/biomedicine12081792.
19. Kramer K., Kushner B.H., Modak S., Pandit-Taskar N., Smith-Jones P., Zanzonico P., Humm J.L., Xu H., Wolden S.L., Souweidane M.M., Larson S.M., Cheung N.-K.V. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. J Neurooncol. 2010;97(3):409–18. doi: 10.1007/s11060-009-0038-7.
20. Kramer K., Pandit-Taskar N., Kushner B.H., Zanzonico P., Humm J.L., Tomlinson U., Donzelli M., Wolden S.L., Haque S., Dunkel I., Souweidane M.M., Greenfield J.P., Tickoo S., Lewis J.S., Lyashchenko S.K., Carrasquillo J.A., Chu B., Horan C., Larson S.M., Cheung N.-K.V., Modak S. Phase 1 study of intraventricular ¹³¹I-omburtamab targeting B7H3 (CD276)-expressing CNS malignancies. J Hematol Oncol. 2022;15(1):165. doi: 10.1186/s13045-022-01383-4.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2025. Принята в печать: 19.05.2025.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2025. Accepted for publication: 19.05.2025.

Персонализированная консолидирующая терапия венетоклаксом при вторичном остром миелоидном лейкозе у пациента после нейробластомы: успешный клинический случай

М.М. Антошин, В.В. Карташова, Е.В. Скоробогатова

РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Михаил Михайлович Антошин antoshin_m_m@rdkb.ru

Нейробластома (НБ) представляет собой новообразование эмбрионального генеза, возникающее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня, которое нередко характеризуется высокоагрессивным злокачественным течением. Вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) после НБ — редкое и тяжелое осложнение терапии, характеризующееся химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом.

В статье представлен клинический случай успешного применения персонализированной консолидирующей терапии венетоклаксом в комбинации с 5-азациитидином у пациента с ОМЛ после лечения НБ. Несмотря на первично-рефрактерное течение ОМЛ и безуспешность стандартных схем терапии, применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора в сочетании с консолидирующей терапией, проведенной в посттрансплантационном периоде, позволило достичь стойкой ремиссии по двум онкологическим заболеваниям.

В статье также обсуждаются сложности лечения вторичного ОМЛ, включая химиорезистентность и высокий риск рецидива. Консолидирующая терапия на основе венетоклакса и гипометилирующих агентов является перспективным подходом для улучшения результатов лечения пациентов с вторичным ОМЛ после НБ, демонстрируя возможность достижения длительной ремиссии и удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, нейробластома, венетоклаксом, консолидирующая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Антошин М.М., Карташова В.В., Скоробогатова Е.В. Персонализированная консолидирующая терапия венетоклаксом при вторичном остром миелоидном лейкозе у пациента после нейробластомы: успешный клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):107–12.

Информация об авторах

М.М. Антошин: врач-гематолог, и.о. заведующего отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

В.В. Карташова: врач-детский онколог отделения гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kartashovavalerija@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3260-3338>

Е.В. Скоробогатова: д.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

М.М. Антошин: разработка концепции статьи, написание текста рукописи, составление резюме, научное и литературное редактирование статьи

В.В. Карташова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, регистрация, обработка и представление данных наблюдения за пациентом, написание текста рукописи

Е.В. Скоробогатова: научное и литературное редактирование статьи

Personalized consolidation therapy with venetoclax for secondary acute myeloblastic leukemia in a patient after neuroblastoma: a successful clinical case

M.M. Antoshin, V.V. Kartashova, E.V. Skorobogatova

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

Neuroblastoma (NB) is a malignant embryonic tumor arising from undifferentiated neuroectodermal cells of the neural crest, often exhibiting highly aggressive behavior. Secondary acute myeloid leukemia (AML) following NB is a rare and complex therapy-related complication characterized by chemoresistance and a poor prognosis.

This article presents a clinical case of successful personalized consolidation therapy with venetoclax in combination with 5-azacytidine in a patient with AML after NB treatment. Despite the primary refractory course of AML and the failure of standard therapeutic regimens, the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor, combined with consolidation therapy in the post-transplant period, enabled the achievement of sustained remission of both malignancies.

The article also discusses the challenges of treating secondary AML, including chemoresistance and the high risk of relapse. Consolidation therapy based on venetoclax and hypomethylating agents represents a promising approach to improving outcomes in patients with secondary AML after NB, offering the potential for long-term remission with a favorable safety profile.

Key words: acute myeloblastic leukemia, neuroblastoma, venetoclax, consolidation therapy, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Antoshin M.M., Kartashova V.V., Skorobogatova E.V. Personalized consolidation therapy with venetoclax for secondary acute myeloid leukemia in a patient after neuroblastoma: a successful clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):107–12.

Information about the authors

M.M. Antoshin: Hematologist, Acting Head of the Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

V.V. Kartashova: Pediatric Oncologist Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kartashovavalerija@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3260-3338>

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Authors' contributions

M.M. Antoshin: development of the article concept, writing the text of the article, composing a resume, scientific and literary editing of the article

V.V. Kartashova: article design development, review of publications on the topic of the article, registration, processing and presentation of patient observation data, writing the text of the article

E.V. Skorobogatova: scientific and literary editing of the article

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

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

Актуальность

Нейробластома (НБ) — это злокачественная опухоль эмбрионального происхождения, происходящая из нейробластов нервного гребня и развивающаяся в процессе внутриутробного или раннего постнатального формирования симпатической нервной системы. Нейрогенные опухоли — наиболее часто встречающийся вид новообразований в детском возрасте, они составляют 8–10 % всех опухолевых заболеваний. Отличительной особенностью данной нозологии остается плюрализм клинических исходов: от спонтанной регрессии до инкурабельного течения, что привело к созданию сложной системы стратификации пациентов с множеством подкатегорий терапии. Около 37 % детей относятся к самой неблагоприятной — высокой группе риска [1]. Значимыми «генетическими красными флагами», определяющими дальнейшую терапию, являются амплификация гена *NMYC*, делеция короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11, неблагоприятная роль которых заключается в предрасположенности к первичной химиорезистентности, а также стремительной диссеминации опухоли, что зачастую делает заболевание неизлечимым.

Общая 10-летняя выживаемость для НБ группы высокого риска в настоящее время увеличилась, но не превышает 30–40 % [1]. Низкая результативность лечения диктует необходимость использования агрессивных схем полихимиотерапии (ПХТ), хирургического лечения и/или лучевой терапии, иммунотерапии моноклональными анти-GD2-антителами.

Несмотря на значительные достижения в лечении НБ и повышение общей выживаемости, терапия, включающая высокие дозы алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, препаратов платины, лучевую терапию, радиофармацевтические препараты, а также миелоаблативную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), может приводить к развитию вторичных

онкогематологических заболеваний. Развитие этих осложнений обусловлено комплексом факторов, включая истощение пула здоровых стволовых клеток под воздействием интенсивной химиотерапии (ХТ), что создает условия для клональной эволюции предшественников миелоидного ряда, устойчивых к апоптозу. Дополнительную роль играют мутации в генах *RUNX1*, *TP53*, *FLT3*, *EVII*, а также радиационное воздействие, индуцирующее генетические перестройки в стволовых клетках [2]. В результате дисрегуляции механизмов восстановления костного мозга (КМ) и накопления генетических аберраций создаются предпосылки для возникновения вторичных злокачественных заболеваний.

Одним из них является вторичный миелодиспластический синдром (МДС), который, в свою очередь, ассоциирован с высокими рисками трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [3]. Характерно, что трансформация в лейкемию, связанная с лечением, возникает в период от года до 5 лет (с общей медианой 24 мес) с момента верификации первичного онкологического диагноза [4].

Вторичная природа ОМЛ, предшествующая ХТ, а также молекулярно-генетические особенности предопределяют химиорефрактерное течение онкологического заболевания. По данным анализа базы Международной группы риска нейробластомы (INRG), среди 5987 пациентов, пролеченных в 1990–2010 гг., частота вторичных онкологических заболеваний составила 0,72 %, среди которых на долю ОМЛ пришлось 22,3 % ($n = 10$). В публикации B. Spitzer et al. приведены данные молекулярно-генетического исследования КМ 52 пациентов, перенесших НБ высокой группы риска, что общими для обеих нозологий являются перестройки *EVII*, *KMT2A*, аномалии хромосом 5, 7 или 17p [5].

В мировой литературе опубликованы единичные подобные клинические случаи, представляющие вторичный ОМЛ как заболевание с крайне неблагоприят-

ятным прогнозом и медианой общей выживаемости около 8 мес от момента постановки диагноза [2, 3, 6–8].

Описание клинического случая

В июле 2020 г. родители **пациента К.** обратили внимание на объемное образование в левой височной области. По поводу предъявляемых жалоб ребенок был комплексно обследован и на основании морфологического, иммуногистохимического, цитогенетического методов исследований был верифицирован диагноз: **НБ** забрюшинного пространства, 4-я стадия по **INSS**, с положительной амплификацией гена **N-MYC** (делеция **1p** и **11q** не выявлены), группа высокого риска, с метастатическим поражением костей черепа (теменной, височной и костей орбиты), двусторонним поражением мышц глаз, **КМ**.

Получал неоадьювантную специфическую терапию в соответствии с протоколом **NB-2004**, включающую в себя винкоалкалоиды, алкилирующие агенты, антрациклины, препараты платины, ингибиторы топоизомеразы II. По результатам контрольного обследования после блока **N5** отмечались полный регресс выявленных метастатических очагов в головном мозге, санация **КМ** и уменьшение объема образования в забрюшинном пространстве.

В **РДКБ** пациенту был выполнен оперативный этап лечения в объеме лапароскопической туморадреналэктомии слева. По результатам гистологического исследования была верифицирована низкодифференцированная **НБ** с посттерапевтическим патоморфозом III степени. В качестве консолидирующей терапии пациенту была проведена высокодозная **ПХТ** (треосульфат 42 г/м², мелфалан 140 мг/м²) с реинфузией аутологичных периферических стволовых клеток крови. В дальнейшем ребенку была инициирована дифференцирующая терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой в комбинации с использованием моноклональных анти-**GD2**-антител в объеме 9 и 5 курсов соответственно. В марте 2022 г. специальная терапия была завершена, по результатам комплексного обследования диагностирована ремиссия по основному заболеванию (рис. 1).

В дальнейшем пациент в декретированные сроки проходил обследование, однако при очередном скрининге в апреле 2023 г. в гемограмме выявлены анемия и тромбоцитопения. По результатам контрольной аспирации

онной биопсии **КМ** морфологически отмечалось повышение бластных клеток (до 10 % и 5,5 %) с нормальным кариотипом, у больного был заподозрен диагноз: вторичный **МДС**. Пациент находился под динамическим наблюдением специалистов по месту жительства, но в мае 2023 г. выявлена клональная эволюция бластных клеток с развитием вторичного **МДС**-ассоциированного **ОМЛ** (**M5** по **FAB**). По результатам миелограммы у ребенка отмечалось нарастание бластных клеток (25,6 %, 18,2 %), при цитогенетическом исследовании выявлены делеция **6q**, перестройка гена **ETV6**, моносомия 7. Таким образом, срок до развития вторичного **ОМЛ** составил 16 мес от полного завершения интенсивной части терапии в рамках протокола **NB-2004** и 8 мес после полного завершения специфической терапии **НБ**, что соответствует литературным данным [4, 9].

С июля 2023 г. начата индукционная терапия, включающая цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в течение 7 дней, митоксантрон 14 мг/м² каждые 24 ч в дни 2–4, этопозид 100 мг/м² каждые 24 ч в дни 5–7, по результатам которой клинико-гематологическая ремиссия оказалась не достигнута. При стандартном морфологическом исследовании опухолевые клетки составили 18 % и 22 % соответственно. Таким образом, было установлено первично-рефрактерное течение заболевания. Ввиду уникальной клинической истории пациента, характеризующейся возникновением двух онкологических заболеваний, проведено высокопроизводительное секвенирование ДНК (панель **Pediatric oncopanel v.4.2**), по результатам которого молекулярно-генетических факторов, влияющих на прогноз и объясняющих природу заболеваний не выявлено.

В качестве постиндукционной терапии проведен курс, основанный на комбинации высокодозного цитозара с антрациклином, состоящий из цитарабина 3000 мг/м² в дни 1–3, митоксантрона 10 мг/м² в дни 2–4. Тем не менее на 37-е сутки после завершения **ПХТ** по результатам микроскопии мазка периферической крови, на фоне сохраняющейся аплазии кроветворения были обнаружены бластные клетки, которые составляли до 10 %. В то же время при морфологическом исследовании аспирата **КМ** опухолевые клетки составили 17,6–18,8 % по точкам.

С учетом сохраняющегося опухолевого клона, отсутствия ответа на высокодозную терапию было принято решение о проведении двухфазного режима кондиционирования с последующей аллогенной **ТГСК** от гаплоидентичного донора (отца). Первая фаза включала в себя **ПХТ** с использованием цитарабина 2000 мг/м², флударабина 30 мг/м² на протяжении 5 дней. В миелоаблативный режим второй фазы кондиционирования входили треоосульфат 42 г/м² и мелфалан 140 мг/м². Наличие перестройки **ETV6** и низкая эффективность проводимой высокодозной терапии сподвигли эскалировать режим кондиционирования за счет 5-азациитидина в дозе 25 мг/сут подкожно в дни с –7-го по –4-й. 27.09.2023 выполнена трансфузия нативного **КМ**. Характеристики трансплантата на 1 кг массы тела пациента: **NC** – $6,2 \times 10^8$, **CD34** – $5,9 \times 10^6$, **CD3** – $0,7 \times 10^8$.

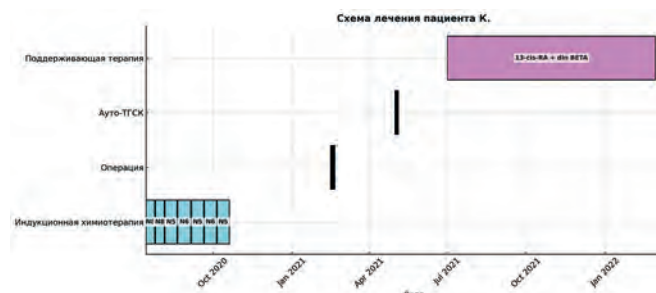


Рис. 1. Диаграмма Ганта, наглядно отражающая терапию пациента К. по протоколу **NB-2004**

Fig. 1. Gantt chart clearly illustrating the therapy of patient K. according to the **NB-2004** protocol

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась следующими препаратами: ритуксимаб в –1-й день, абатацепт в –1-й и +8-й дни, циклофосфамид по 50 мг/кг в дни +4, +5. В качестве базовой терапии был выбран руксолитиниб, обладающий иммуносупрессивным действием и противоопухолевым эффектом, в том числе описанным в литературе при ОМЛ путем регуляции пути JAK-STAT [10, 11]. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием острой РТПХ I степени с изолированным поражением кожи. На +10-е сутки после ТГСК зафиксировано приживление мегакариоцитарного ростка, а на +17-е – приживление лейкоцитарного ростка.

По результатам контрольного обследования у ребенка на +30-е сутки впервые зафиксирована первая негативная клиничко-гематологическая ремиссия (минимальная резидуальная болезнь (МРБ)), перестроек гена ETV6 и моносомии 7 не обнаружено, гемопоэтический химеризм КМ – полностью донорский.

На +60-е и +100-е сутки от ТГСК отмечался смешанный химеризм с появлением собственных клеток по CD34 (4,3 % и 8,5 % соответственно для указанных сроков), цитогенетическое исследование в это время не выявляло молекулярных перестроек (моносомии 7 и гена ETV6).

Учитывая первично-рефрактерное течение заболевания, низкую чувствительность бластной популяции к ранее проведенной высокодозной терапии, вторичную природу процесса и крайне высокий риск рецидива, было принято решение о проведении дополнительных курсов консолидации ремиссии. Дополнительным аргументом

в пользу этого подхода стало удовлетворительное состояние пациента после ТГСК и сохранение стабильного соматического статуса.

Однако стоит отметить, что, по данным отечественной и зарубежной литературы, к моменту принятия решения не было накоплено достаточного опыта по применению поддерживающей терапии у столь юных пациентов, особенно учитывая наличие сложной сочетанной онкологической патологии. В данной ситуации в качестве постконсолидационной терапии использовался венетоклакс в комбинации с 5-азацитидином.

С марта 2024 г. пациенту было проведено 4 курса консолидирующей терапии, которая содержала 5-азацитидин в дозировке 25 мг, вводимый подкожно 1 раз в день на протяжении 4 дней, а также пероральный прием венетоклакса, дозировка которого составляла 360 мг/м² с редукцией дозы на фоне приема ингибиторов СYP3A4 (вориконазол). Между курсами терапии был предусмотрен перерыв длительностью 14 дней, что позволяло уменьшить риск возможных осложнений (рис. 2).

Наблюдаемые осложнения включали в себя миелотоксичность I–II степени, которая потребовала короткой паузы в терапии продолжительностью менее недели, и инфекционные осложнения в виде орофарингеального кандидоза, не потребовавшие системной терапии.

В декретированные сроки проведено комплексное обследование, согласно которому у ребенка сохраняется полная клиничко-гематологическая МРБ-негативная ремиссия ОМЛ. После ТГСК период наблюдения на момент публикации составляет 18 мес. Также проводится скрининг в целях контроля статуса по НБ, подтверждающий сохраняющуюся ремиссию заболевания,

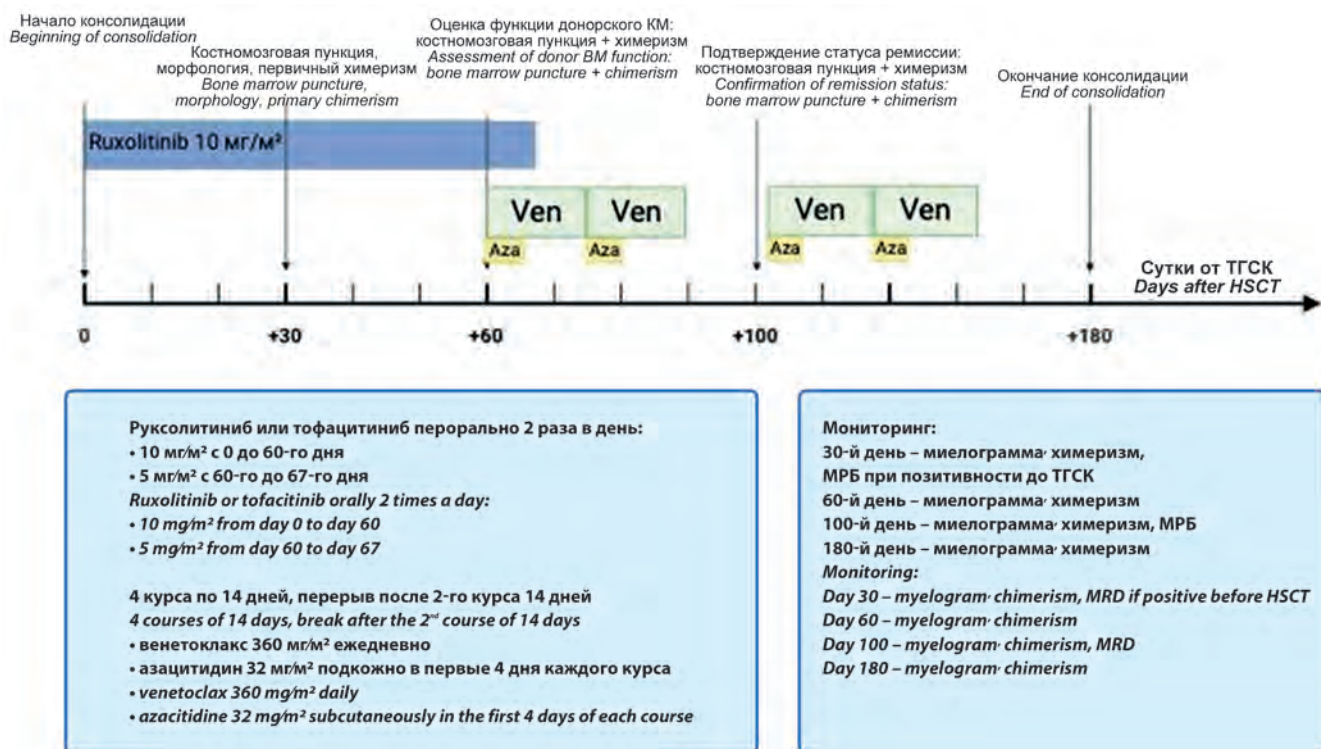


Рис. 2. Схема консолидирующей терапии

Fig. 2. Consolidation therapy regimen

которая на настоящий момент составляет 33 мес от окончания комбинированной терапии.

Таким образом, использованная схема консолидирующей терапии у ребенка привела к стойкой ремиссии по двум онкологическим заболеваниям. Пациент К. остается в удовлетворительном соматическом статусе, без признаков РТПХ и побочных эффектов от проведенной комплексной терапии.

Обсуждение

Интенсификация схем лечения онкологических заболеваний за счет комбинаций высоких доз алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II и антрациклинов значимо повысила выживаемость, но вместе с тем привела к увеличению риска вторичных онкологических заболеваний, которые закономерно характеризуются сниженной чувствительностью к стандартным схемам терапии, что описано в мировой литературе и наглядно продемонстрировано в нашей статье.

Наблюдаемое в данном клиническом случае крайне агрессивное течение ОМЛ, обладающего абсолютной химиорефрактерностью, в том числе и к высокодозным схемам терапии, безусловно, являлось предиктором высочайшего риска рецидива острого лейкоза. Опубликованные данные свидетельствуют о высокой летальности данной группы пациентов уже на начальных этапах лечения или низкой продолжительности жизни после его завершения [2, 3, 6], что обуславливало необходимость поиска дополнительных терапевтических решений после проведения аллогенной ТГСК в надежде консолидировать ремиссию и повысить шансы на безрецидивную выживаемость.

Ограниченная возможность дальнейшей эскалации интенсивности высокодозных схем терапии исторически сподвигла к попыткам интегрировать поддерживающую терапию в протоколы лечения.

Первоначальные попытки внедрения поддерживающей терапии были предприняты протокольной группой AML-BFM 83 и включали курсы цитарабина, 6-меркаптопурина и доксорубина. Однако более поздние исследования показали отсутствие преимущества поддерживающей терапии, а также развитие в последующем рефрактерности к проводимой более интенсивной терапии [12–14].

Более обнадеживающие результаты получены после широкого внедрения в клиническую практику таргетных препаратов (например, FLT3) и моноклональных антител, чье применение резко ограничено наличием терапевтической мишени и не подходит для массового использования. Проводились успешные попытки применения клеточной терапии, такой как донорские лимфоциты, но этот метод имеет ряд существенных ограничений: невозможность стандартизации, высокий риск иммунологических осложнений и низкая результативность терапии при наличии МРБ.

За последние годы ингибитор BCL-2 венетоклакс стал эффективной терапевтической опцией для пациентов, которым не показаны высокодозные курсы ХТ. По данным портала clinicaltrials.gov, в настоящее время проводится не менее 300 клинических исследований по использованию венетоклакса в различных комбинациях при ОМЛ. Его высокий терапевтический потенциал привел к расширению спектра применения. Схемы лечения, основанные на комбинации антагониста рецептора BCL-2 и гипометилирующих агентов, активно применяются в качестве альтернативы для пациентов с продвинутыми или осложненными формами заболевания, а также у тех, кому противопоказано проведение высокодозных схем терапии.

Наш собственный опыт применения венетоклакс-содержащих схем терапии у пациентов после ТГСК продемонстрировал ограниченную эффективность при применении на этапе появления детектируемой МРБ или при лечении рецидивов. Учитывая неблагоприятный прогноз, резистентность к стандартной терапии, а также отсутствие альтернативных куративных опций в случае развития рецидива, это сподвигло нас к проведению представленной схемы консолидирующей терапии, не дожидаясь прогрессирования заболевания.

После завершения мультифазного лечения, включающего высокодозную ПХТ и двухэтапное кондиционирование с последующей гаплоидентичной трансплантацией, достигнутой МРБ-негативной ремиссии, был разработан индивидуальный протокол консолидирующей терапии с учетом крайне неблагоприятного прогноза и минимальных возможностей при развитии рецидива. Данный метод посттрансплантационной консолидации ремиссии продемонстрировал удовлетворительную переносимость и обеспечил достижение устойчивой ремиссии в долгосрочной перспективе.

Заключение

Лечение данной категории пациентов остается сложной задачей из-за предшествующей миелотоксической нагрузки при лечении НБ, генетически детерминированной или приобретенной химиорезистентности, а также высокого риска серьезных инфекционных осложнений. Тем не менее представленный клинический случай демонстрирует возможность достижения и закрепления ремиссии через проведение консолидирующей терапии, основанной на комбинации венетоклакса и гипометилирующих агентов.

Эта комбинированная стратегия не только поддерживает терапевтический эффект, но и хорошо переносится пациентами, обладает удовлетворительным профилем безопасности, способствуя долгосрочному «консервированию» ремиссии. Оценка клинической эффективности и безопасности данной комбинации, адаптированной к уникальным характеристикам нашего больного, подтвердила ее ценность в сни-

жении риска рецидива и повышении вероятности достижения стойкой ремиссии и требует дальнейшего изучения.

Настоящее исследование подчеркивает необходимость разработки новых консолидирующих стратегий для пациентов с осложненным ОМЛ.

Венетоклакс в комбинации с гипометилирующими агентами продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и возможность длительного контроля заболевания. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации дозирования и оценки отдаленной эффективности данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berthold F, Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- Zhang X. EVI1 Disruption Post Neuroblastoma Treatment: A Case Analysis of Treatment-Associated Acute Myeloid Leukemia in a Pediatric Patient. *Case Rep Oncol*. 2023;16(1):893–9. doi: 10.1159/000533571.
- Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., Heller G., Jhanwar S.C. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan–Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3880–9. doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3880.
- Vyas C., Jain S., Kapoor G. Therapy Related AML/MDS Following Treatment for Childhood Cancer: Experience from a Tertiary Care Centre in North India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(1):78–82. doi: 10.1007/s12288-017-0840-x.
- Spitzer B., Rutherford K.D., Gundem G., McGovern E.M., Millard N.E., Arango Ossa J.E., Cheung I.Y., Gao T., Levine M.F., Zhang Y., Medina-Martínez J.S., Feng Y., Ptashkin R.N., Bolton K.L., Farnoud N., Zhou Y., Patel M.A., Asimomitis G., Cobbs C.C., Mohibullah N., Huberman K.H., Arcilla M.E., Kushner B.H., Modak S., Kung A.L., Zehir A., Levine R.L., Armstrong S.A., Cheung N.K.V., Papaemmanuil E. Bone Marrow Surveillance of Pediatric Cancer Survivors Identifies Clones that Predict Therapy-Related Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1614–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2451.
- Farhi D.C., Odell C.A., Shurin S.B. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after treatment for solid tumors of childhood. *Am J Clin Pathol*. 1993;100(3):270–5. doi: 10.1093/ajcp/100.3.270.
- Whittle S.B., Punia J.N., López-Terrada D., Gaikwad A., Hampton O.A., Heczey A. Therapy-related Acute Leukemia With Mixed Phenotype and Novel t(1:6)(q25;p23) After Treatment for High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):e486–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000956.
- Fabozzi F., Carrozzo R., Lodi M., Di Giannatale A., Cipri S., Rosignoli C., Giovannoni I., Stracuzzi A., Rizza T., Montante C., Agolini E., Di Nottia M., Galaverna F., Del Baldo G., Del Bufalo F., Mastronuzzi A., De Ioris M.A. Case report: A safeguard in the sea of variants of uncertain significance: a case study on child with high risk neuroblastoma and acute myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2024;13:1324013. doi: 10.3389/fonc.2023.1324013.
- Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.X., Yataghena K., Jhanwar S.C., Cheung N.K. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):17–22. doi: 10.1002/pbc.21931.
- Michmerhuizen N.L., Klco J.M., Mullighan C.G. Mechanistic insights and potential therapeutic approaches for NUP98-rearranged hematologic malignancies. *Blood*. 2020;136(20):2275–89. doi: 10.1182/blood.2020007093.
- Fan S., Huo W.X., Yang Y., Shen M.Z., Mo X.D. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:954268. doi: 10.3389/fimmu.2022.954268.
- Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J., Reinhardt D., Hermann J., Henze G., Jürgens H., Kabisch H., Reiter A., Riehm H., Gadner H., Schellong G. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2030–42. doi: 10.1038/sj.leu.2403920.
- Senapati J., Kadia T.M., Ravandi F. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: advances and controversies. *Haematologica*. 2023;108(9):2289–304. doi: 10.3324/haematol.2022.281810.
- Sievers E.L., Lange B.J., Sondel P.M., Krailo M.D., Gan J., Tjoa T., Liu-Mares W., Feig S.A. Children's cancer group trials of interleukin-2 therapy to prevent relapse of acute myelogenous leukemia. *Cancer J Sci Am*. 2000;6 Suppl 1:S39–44. PMID: 10685657.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2025. Принята в печать: 20.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2025. Accepted for publication: 20.06.2025.

Преимственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами

Ю.В. Диникина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является генетически обусловленным мультисистемным орфанным заболеванием с частотой регистрации 1 случай на 3000–4000 новорожденных. Особенностью указанной патологии является предрасположенность к развитию опухолей, переменных по гистологической принадлежности и возрасту возникновения. Одним из самых частых вариантов доброкачественных новообразований в структуре НФ1 являются плексиформные нейрофибромы (ПН) с характерной манифестацией и максимальными темпами роста в детском возрасте. Особенности ПН являются распространенный характер и мультифокальность поражения, высокая васкуляризация, что в большей части случаев является препятствием для выполнения хирургического лечения. Несмотря на относительно медленные темпы роста, ПН могут достигать больших, а в ряде случаев и гигантских размеров, приводя к грубой инвалидизации пациентов, нарушению качества жизни, в отдельных случаях представляя угрозу для их жизни. Еще одной особенностью ПН являются риски трансформации в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, что требует пристального пожизненного наблюдения пациентов группы риска.

На сегодняшний день применение селективного МЕК-ингибитора селуметиниба является ключевым методом консервативной терапии для пациентов с симптоматическими НФ1-ассоциированными ПН, высокая эффективность и безопасность которого была продемонстрирована в международных клинических исследованиях. Принимая во внимание все особенности НФ1, а также ассоциированных заболеваний в его структуре, очевидна необходимость наблюдения и принятия решений с участием многопрофильной команды специалистов. Вопросы преимущественности медицинской помощи с участием федеральных центров, включая соблюдение алгоритмов диагностики, порядков и правил назначения лекарственной терапии, трансфера пациентов детского возраста во взрослую сеть, являются ключевыми аспектами ее эффективности, которые будут рассмотрены в данной статье.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформные нейрофибромы, дети, таргетная терапия, селуметиниб

Для цитирования: Диникина Ю.В. Преимственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):113–20.

Информация об авторе

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

Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas

Yu. V. Dinikina

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetically determined multisystem rare disease with a neonatal morbidity of around 1/300–1/4000. The most typical feature for NF1 is a predisposition to the development of tumors that are variable in histological types and age of occurrence. One of the most common variants of benign neoplasms in NF1 are plexiform neurofibromas (PN) with typical manifestation and maximum growth rates in childhood. The features of PN are the diffuse and multifocal growth, high vascularization, which in most cases limits the possibilities of surgical treatment. Despite the relatively slow growth rate, PN can reach large, and in some cases huge sizes, leading to severe disability of patients, quality of life impairment, and often life threatening. Another feature of PN is the risk of transformation into a malignant peripheral nerve sheaths tumor, which requires delicate lifelong monitoring of patients at risk.

Today, the use of the selective MEK inhibitor selumetinib is a key method of conservative therapy for patients with symptomatic NF1-associated PN, with demonstrated high efficacy and safety in international clinical trials. Taking into account all features of NF1, as well as range of associated diseases, it is obvious the necessity for monitoring and decision-making by multidisciplinary team of specialists. Many questions in the aspects of continuity of medical care with the involvement of federal centers, compliance with practical recommendations, diagnostic/treatment algorithms and transfer from pediatric into the adult-focused primary care system remain unclear, which will be discussed in this article

Key words: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, children, target therapy, selumetinib

For citation: Dinikina Yu.V. Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):113–20.

Information about the author

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

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.

Информированное согласие. Пациенты/законные представители предоставили информированное согласие на возможность использования фотографий/снимков для публикации. / **Informed consent.** Patients/legal representatives provided informed consent for the possibility of using photographs/pictures for publication.

Введение

Плексиформные нейрофибромы (ПН) являются доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов с частотой встречаемости в структуре нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) в пределах 30–40 %. Однако, по данным ряда авторов, при применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве скрининга частота регистрации ПН (случайная находка) может достигать до 50–60 % с вариацией их количества от 1,4 до 3 у одного пациента [1–3]. Большая часть ПН диагностируется у детей до 5 лет, тем самым указывая на высокую вероятность их врожденного характера или развития в период раннего детского возраста [4]. Особенности ПН являются возможность развития в любой области тела, при этом наиболее характерными являются голова и шея, таз, нижние конечности, свойственна мультифокальность поражения, а также невозможность предикции характера клинического течения [1, 2, 5]. Одним из наиболее неблагоприятных событий является трансформация ПН в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), что встречается в 10–15 % случаев [6].

ПН могут иметь как бессимптомное течение, так и приводить к развитию различных ассоциированных осложнений, включая выраженный болевой синдром, косметические дефекты, деформацию и нарушение функции органов пораженной области, а в ряде случаев – жизнеугрожающих состояний. Очевидно, что ключевыми факторами, определяющими характер клинических симптомов и степень их тяжести, будут являться локализация ПН, ее размеры, степень объемного воздействия на окружающие структуры [1]. Выраженность функциональных нарушений будет коррелировать с уровнем качества жизни пациентов, подчеркивая необходимость деликатного пожизненного наблюдения и своевременной инициации терапии [1]. Не следует забывать, что НФ1 является хроническим заболеванием с прогрессирующим течением и рисками развития симптоматических ПН у детей в любом возрасте. В зависимости от темпов и характера роста ПН клинические проявления могут усугубляться, приводя к прогрессирующему снижению качества жизни и последующей инвалидизации пациентов, что может потребовать неотложного оказания помощи, поэтому не рекомендуется откладывать назначение терапии при появлении симптомов со стороны ПН. Для больных с симптоматическим течением ПН также характерно повышение уровня летальности (3,2 %) по сравнению с когортой с бессимптомными случаями (0,5 %) [7].

Подходы к терапии ПН на сегодняшний день ограничиваются хирургическим удалением опухоли (радикальное/частичное) и консервативными методами, включающими патогенетическую (МЕК-ингибиторы) и симптоматическую терапию. При этом выбор тактики лечения пациента должен определяться в составе многопрофильной команды специалистов, включая детских онкологов, хирургов, неврологов, педиатров, ортопедов, обладающих должным опытом и знаниями в области НФ1 [8].

Несмотря на очевидные преимущества радикального удаления ПН, возможности данного метода в реальной клинической практике в большинстве случаев крайне ограничены, что определяется диффузным характером роста, инвазией в соседние ткани, труднодоступной локализацией, расположением вблизи жизненно важных структур и высокой васкуляризацией опухоли, обуславливая высокие риски развития широкого спектра интра- и послеоперационных осложнений. Тем самым международные данные свидетельствуют о низкой частоте радикальных резекций (~15 %), в то время как случаи частичного удаления ПН сопровождаются высоким уровнем прогрессирования (43 %) [1, 8, 9].

Вышеизложенное является веским обоснованием для применения консервативной тактики лечения ПН с применением патогенетической терапии селуметинибом – селективным МЕК1/2 (митоген-активируемая протеинкиназа 1-го и 2-го типов) ингибитором [8, 10, 11]. Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность таргетной терапии селуметинибом в аспектах достижения контроля над ростом ПН (уменьшение/стабилизация размеров) у большинства пациентов с купированием ассоциированных симптомов болезни и восстановлением повседневной активности и качества их жизни [1, 10, 11]. Актуальными вопросами на сегодняшний день остаются возможности комбинированного лечения ПН, а именно сочетание таргетной терапии и хирургического удаления опухоли, включая агрессивную пластическую и реконструктивную хирургию, а также профилактическое удаление опухоли в целях предотвращения ее злокачественной трансформации [1].

Зарегистрированными международными показаниями для применения селуметиниба являются симптоматические неоперабельные ПН у пациентов с НФ1 в возрасте от 2 до 18 лет, с 2021 г. препарат доступен в Российской Федерации (РФ) для детей с 3 лет [8, 12]. На сегодняшний день лекарственное обеспечение селуметинибом пациентов всех субъектов нашей страны осуществляется через фонд «Круг добра» при строгом соответствии критериев к обеспечению терапией.

Даже после определения тактики ведения пациента с ПН и НФ1 и принятия решения о старте терапии селуметинибом следует помнить о необходимости продолжения наблюдения за больным в целях контроля эффективности, ассоциированной токсичности терапии, своевременного купирования нежелательных явлений (НЯ). Как было отмечено ранее, вопросы преемственности медицинской помощи, соблюдения порядков, правил назначения селуметиниба и приверженности пациентов к лекарственной терапии являются ключевыми аспектами ее эффективности, которые будут рассмотрены в данной статье.

Определение показаний к таргетной терапии

Принимая во внимание данные о патогенезе заболевания, характер клинического течения в зависимости от возраста, предполагаемые риски осложнений с учетом локализации и размеров ПН, должно быть сформулировано полноценное представление о пациенте-кандидате на применение таргетной терапии. Специалисты должны акцентировать внимание на анамнезе (семейный, жизни, заболевания), особенностях дебюта, клинических проявлениях болезни и их динамике, результатах проведенной диагностики, наличии сопутствующей патологии, что может повлиять на тактику оказания медицинской помощи.

1. При принятии решения об инициации таргетной терапии селуметинибом у ребенка с НФ1 и наличием ПН необходимо четко определить цели лечения, которыми прежде всего являются купирование/уменьшение степени тяжести ассоциированных с ПН осложнений и достижение контроля над ростом опухоли. Необходимо подчеркнуть, что к симптоматическим ПН следует относить случаи, сопровождающиеся жалобами со стороны пациента или осложнениями, диагностируемыми врачом-специалистом. Таковыми могут являться косметический дефект, деформация пораженной области, болевой синдром, двигательные и сенсорные нарушения, деформации позвоночника, а также ряд более тяжелых проявлений, включая обструкцию дыхательных путей, расстройство речи, дисфункцию кишечника и мочевого пузыря и другие нарушения функций органов и систем [1]. Невозможность удаления ПН или сопряженные с хирургическим вмешательством риски определяют необходимость назначения патогенетической терапии селуметинибом.

2. В ряде случаев бессимптомные ПН, но угрожающие развитием ПН-ассоциированных осложнений при прогрессирующем течении также будут являться показанием к назначению таргетной терапии при условии их неоперабельности. Быстрые темпы роста ПН (увеличение объема опухоли > 20 % за год) чаще приводят к развитию клинически значимых симптомов, связанных с объемным воздействием опухоли на окружающие структуры и требующих инициации терапии. В то время как медленно прогрессирующие

ПН (до 5 % в год), расположенные удаленно от жизненно важных структур, в большинстве случаев не сопряжены с тяжелой симптоматикой/не представляют угрозы ее развития, что позволяет продолжить динамическое наблюдение. При отсутствии представления о темпах роста ПН на этапе принятия решения о терапии следует учитывать возраст пациента — симптоматическое прогрессирование ПН имеет наибольшие риски у детей раннего возраста и определяет целесообразность инициации лечения [1, 13].

Важно подчеркнуть, что случаи стабильных ПН, определяемые как «случайная находка» и не сопряженные с симптоматическим течением, требуют продолжения только динамического наблюдения.

3. Принятый порядок в РФ по лекарственному обеспечению селуметинибом через фонд «Круг добра» определяет необходимость соблюдения нескольких обязательных критериев от 2025 г. [14]:

1) Ребенок в возрасте от 3 лет до 18 лет.

Зарегистрированными показаниями к применению селуметиниба является возраст от 3 лет [12]. Данных об эффективности и безопасности терапии у пациентов младше 3 лет на сегодняшний день нет, при этом одним из ограничивающих факторов назначения селуметиниба является отсутствие доступной для применения у детей раннего возраста лекарственной формы препарата. Больным, которым терапия была иницирована до достижения 18 лет, лекарственное обеспечение через фонд «Круг добра» продолжается до 19 лет.

2) Наличие результата проведенного молекулярно-генетического тестирования гена *NF1* (при отсутствии подтвержденной мутации в гене *NF1* необходимо наличие совместного консилиума о назначении препарата в двух профильных федеральных центрах (ФЦ)).

Следует пояснить, что для верификации диагноза НФ1 молекулярно-генетическая диагностика является опциональной и при сочетании клинических критериев может не выполняться. Тем не менее получаемые данные носят научно-практический характер, в ряде случаев позволяют прогнозировать течение НФ1 у пациента [15], проводить гено-фенотипические корреляции с учетом доступных международных данных, применять их в аспектах использования репродуктивных технологий и планирования беременности [1, 15, 16].

В случаях, требующих применения таргетной терапии у пациентов с симптоматическими ПН, требования экспертов фонда «Круг добра» определяют необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики. Для больных, у которых молекулярно-генетическая диагностика была выполнена, а патогенный вариант гена *NF1* с применением оптимальных методов (MLPA, NGS, PHK-диагностика) не определен, требуется проведение консилиума в 2 профильных ФЦ, главной целью которого является подтверждение основного диагноза и критериев к применению таргетной терапии.

3) Наличие плексиформных нейрофибром с симптоматическим течением.

4) Неоперабельность ПН.

5) Наличие заключения профильного ФЦ при назначении терапии для вновь выявленных пациентов при условии сочетания критериев назначения.

В связи с высокой частотой диагностических ошибок при формировании показаний к применению таргетной терапии селуметинибом у больных с ПН и НФ1 определена необходимость обязательного консультирования первичных пациентов специалистами профильного (имеющего опыт ведения пациентов с НФ1) ФЦ. Следует отметить, что необходимо получение только консультативного заключения без проведения консилиума.

За период с 2022 по 2024 г. были проанализированы наиболее частые некорректные формулировки и ошибочные показания к применению селуметиниба при направлении документов в федеральные учреждения для проведения консилиума:

- неверная верификация диагноза НФ1, отсутствие соблюдения критериев диагностики;
- установленный диагноз НФ1 без наличия ПН;
- ПН, не имеющие показания к назначению таргетной терапии (бессимптомное течение, операбельная опухоль);
- заболевания, ассоциированные с НФ1, но не являющиеся показанием к назначению селуметиниба:
 - кожные, подкожные нейрофибромы;
 - глиомы зрительных путей/другой локализации при НФ1 как самостоятельное заболевание;
 - другие гистологические варианты опухолей в рамках НФ1;
 - наличие абсолютных противопоказаний к применению селуметиниба/непереносимая токсичность.

При направлении данных из истории болезни/выписного эпикриза на консультацию нужно максимально упорядоченно и в полном объеме отражать медицинские сведения, необходимые для принятия решения о тактике ведения пациента и определения показаний к применению таргетной терапии. Оптимальная структура выписки представлена в таблице.

Очевидно, что неполное представление о пациенте в выписном эпикризе может существенно повлиять на принятие решение о лечебной тактике врачом при проведении телемедицинской консультации. Следует отметить ряд типичных ошибок при направлении запроса на проведение телемедицинской консультации в ФЦ, при этом наибольшее число недостатков относится к формулировке диагноза, описанию анамнеза болезни, разделам диагностики и лечения, а также постановке вопросов к консультанту [17]:

- недостаточный или избыточный (сканирование всей истории болезни) объем информации о пациенте;
- некорректная/субъективная трактовка результатов обследований;

- неадекватная структура и хронология изложения информации о пациенте;
- некорректная формулировка диагноза;
- некорректная формулировка вопросов к консультанту (использование общих фраз, таких как «уточнить диагноз», «уточнение тактики лечения»);
- отсутствие дат и динамики результатов проведенных исследований/медицинских вмешательств/применения лекарственных препаратов;
- недостаточная информативность/низкое качество/неадекватная хронология/некорректный выбор/слишком большой объем приложенных изображений (снимков, данных обследований).

В ряде случаев абсолютно оправданным является направление пациента на очное консультирование/госпитализацию в профильный ФЦ для дообследования. Основными показаниями для оказания специализированной медицинской помощи в федеральных медицинских организациях у пациентов с НФ1 являются [18]:

- нетипичное течение заболевания или отсутствие эффекта от проводимого лечения (в случаях сомнения в правильности установленного диагноза; отрицательной динамики на фоне проведения таргетной терапии);
- необходимость применения методов диагностики/лечения, не выполняемых в областных, городских, районных медицинских организациях;
- высокий риск хирургического лечения в связи с осложненным течением основного заболевания или наличие коморбидных заболеваний (необходимость выполнения хирургического вмешательства в случаях операбельных ПН с учетом ассоциированных рисков интра- и послеоперационных осложнений; другие показания к хирургическому вмешательству);
- необходимость госпитализации по рекомендации федеральной медицинской организации.

Мониторинг эффективности и переносимости терапии

Следует учитывать, что назначение таргетной терапии в большинстве случаев сопряжено с риском развития различного спектра НЯ, который определяет необходимость их тщательного мониторинга на протяжении всего периода лечения, и при наличии показаний, коррекции доз и назначения сопроводительного лечения. Наиболее характерными НЯ являются гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, диарея), кожная токсичность (акнеформная сыпь, паронихии, сухость кожи), бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы, периферические отеки [12, 19]. Более редкими, но потенциально опасными вариантами токсичности являются снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение интервалов QT, аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия, а также ряд офтальмологических нарушений (светобоязнь, сухость глаз, отслойка пигментного эпителия сетчатки, центральная серозная ретинопатия) [20].

Необходимые сведения из истории болезни ребенка для принятия решения об определении показаний к таргетной терапии селуметинибом у пациента с ПН и НФ1

Required information from a child's medical history to decide on the indication for targeted therapy with selumetinib in a patient with PN and NF1

Параметры оценки <i>Evaluation parameters</i>	Комментарии <i>Comments</i>
ФИО, возраст, рост, вес <i>Full name, age, height, weight</i>	Необходимы актуальные данные для точного расчета дозы селуметиниба <i>Current data are needed to accurately calculate the dose of selumetinib</i>
Семейный анамнез <i>Family history</i>	Наследственная (с указанием кто из членов семьи болен) или спорадическая (<i>de novo</i>) форма <i>Hereditary (indicating which family member is sick) or sporadic (de novo) form</i>
Клинические проявления НФ1, дебют, динамика за период наблюдения <i>Clinical manifestations of NF1, onset, dynamics during the observation period</i>	Перечислить все критерии, позволившие установить диагноз НФ1, их динамику за период наблюдения; например, пятна по типу «кофе с молоком» с указанием размеров и примерного количества, веснушки, ПН в области орбиты, характерные аномалии костей и т. д. <i>List all the criteria that allowed the diagnosis of NF1 to be established, their dynamics over the observation period; for example, "café au lait" spots with an indication of the size and approximate number, freckles, PN in the orbital area, characteristic bone anomalies, etc.</i>
Молекулярно-генетическая диагностика <i>Molecular genetic diagnostics</i>	Материал для исследования (кровь, фибробласты кожи, ткань опухоли) Указать учреждение, где выполнялось исследование Представить заключение о проведенной диагностике При отсутствии генетической верификации диагноза следует это обязательно указать и представить заключение лаборатории <i>Material for research (blood, skin fibroblasts, tumor tissue)</i> <i>Indicate the institution where the research was performed</i> <i>Submit a conclusion on the diagnostics performed</i> <i>In the absence of genetic verification of the diagnosis, this must be indicated and the laboratory conclusion must be submitted</i>
Характеристики ПН <i>Characteristics of PN</i>	Количество: одиночная ПН или мультифокальное поражение Локализация Размеры Динамика: прогрессирует с указанием темпов роста/стабилизация (с какого периода) Симптомы, ассоциированные с наличием ПН: боль, косметический дефект, нарушение функции, другое Оценка резектабельности (принимая во внимание особенности ПН и хирургические риски, целесообразно обсуждение с опытными хирургами) <i>Number: single PN or multifocal lesion</i> <i>Location</i> <i>Size</i> <i>Dynamics: progressing with growth rate indication/stabilization (from what period)</i> <i>Symptoms associated with the presence of PN: pain, cosmetic defect, dysfunction, other</i> <i>Assessment of resectability (taking into account the characteristics of PN and surgical risks, it is advisable to discuss with experienced surgeons)</i>
Объем выполненной диагностики <i>Volume of diagnostics performed</i>	Визуализация: МРТ, ультразвуковое исследование, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), другое: представить протокол исследования для референс-диагностики + описание Динамика изменений таргетной ПН по результатам визуализации: размеры, объемное воздействие на окружающие ткани, коэффициент диффузии, характер накопления контраста (если выполнялось контрастирование) Если выполнялась биопсия — представить гистологическое заключение <i>Visualization: MRI, ultrasound, positron emission tomography combined with computed tomography, other: provide a study protocol for reference diagnostics + description</i> <i>Dynamics of changes in the target PN based on the visualization results: size, volumetric effect on surrounding tissues, diffusion coefficient, nature of contrast accumulation (if contrast was performed)</i> <i>If a biopsy was performed, provide a histological report</i>
Сопутствующая патология <i>Concomitant pathology</i>	Ортопедические/неврологические нарушения, другие опухоли Проводимая терапия <i>Orthopedic/neurological disorders, other tumors</i> <i>Therapy performed</i>
Предшествующая терапия ПН <i>Previous therapy of PN</i>	Хирургическое лечение: да/нет, сроки выполнения, эффект, гистологическое заключение Другие методы терапии, их эффективность В случае применения селуметиниба уточнить длительность терапии, эффективность <i>Surgical treatment: yes/no, time of implementation, effect, histological conclusion</i> <i>Other methods of therapy, their effectiveness</i> <i>In case of using selumetinib, specify the duration of therapy, effectiveness</i>
Противопоказания к таргетной терапии МЕК-ингибитором <i>Contraindications to targeted therapy with MEK inhibitor</i>	Нет/да с указанием конкретного противопоказания <i>No/yes with indication of specific contraindication</i>
Заключение ФЦ <i>Conclusion of the Federal Center (FC)</i>	В выписке из истории болезни следует указывать, проводилась ли консультация в ФЦ, какие даны рекомендации <i>The extract from the medical history should indicate whether a consultation was held at the FC and what recommendations were given</i>
Расчетная доза препарата <i>Calculated dose of the drug</i>	Расчетная суточная доза + необходимое количество флаконов с указанием дозировки на год терапии <i>Estimated daily dose + required number of vials with indication of dosage for a year of therapy</i>

Основной ошибкой при ведении пациентов, получающих селуметиниб, является несоблюдение рекомендаций по мониторингу ожидаемых токсических осложнений и отсутствие своевременной коррекции дозы. Отсутствие контроля за НЯ будет являться причиной снижения качества жизни пациентов, приводить к необходимости отмены и/или редукции дозы препарата, а в ряде случаев — прекращения лечения, что может влиять на его эффективность. При наличии сомнений о необходимости коррекции принимаемой дозы, невозможности купирования НЯ на фоне проводимого сопроводительного лечения рекомендовано обращение в ФЦ.

Еще одним важным аспектом мониторинга является оценка эффективности лечения со стороны таргетной ПН. При этом ключевыми параметрами служат динамика объема опухоли и ассоциированных осложнений. Следует подчеркнуть, что изменение размера опухоли не является единственным признаком эффективности лечения. В обязательном порядке следует отслеживать динамику нарушенных функций до инициации терапии, например, купирование неврологических осложнений, включая болевой синдром, восстановление моторной функции/двигательной активности, улучшение косметических дефектов [1]. Учитывая риски трансформации ПН в ЗООПН, обоснованно применение программ скрининга ЗООПН с применением методов визуализации (МРТ с контрастным усилением, ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой), особенно в случаях ускорения темпов роста ПН, усиления болевого синдрома, изменения характеристик опухоли. Единственным методом исключения малигнизации является биопсия [21].

Длительность терапии

На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по необходимой длительности и срокам отмены таргетной терапии, тем не менее очевидно, что прекращение приема селуметиниба может приводить к раннему прогрессированию ПН [10]. С другой стороны, зарегистрированные случаи прогрессирования ПН и на фоне лечения свидетельствуют о рисках утраты эффективности с течением времени [10, 11]. Также ввиду относительно короткого периода наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию, до настоящего времени не получены сведения о рисках развития отдаленной токсичности и степени ее тяжести в случаях непрерывного долгосрочного применения МЕК-ингибиторов [1]. Тем самым достижение баланса между эффективностью лечения, достигнутыми целями и контролем лекарственно-обусловленной токсичности служит основной задачей врача-специалиста, и принимая во внимание вышеизложенное, определяет необходимость принятия решения об отмене терапии в индивидуальном порядке. В международных публикациях обсуждается ряд тезисов, которые можно учитывать при определении тактики [1, 22]:

1. Целесообразна отмена терапии при достижении полного эффекта со стороны таргетной ПН (наряду с уменьшением размеров ПН полное купирование ассоциированных симптомов, удаление таргетного очага).

2. В случаях опасения полной единовременной отмены терапии возможна попытка редукции дозы/кратковременная отмена с оценкой динамики статуса заболевания, при первых признаках прогрессирования ПН — возобновление терапии в прежнем объеме.

3. При сохранении признаков заболевания возможно продолжение лечения до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

4. Инициальная длительность терапии при симптоматических ПН, даже в случаях отсутствия очевидной клинической пользы, должна составлять не менее 18 мес, что определяется сроками реализации эффекта селуметиниба; определение дальнейшей тактики обсуждается в индивидуальном порядке; при отсутствии эффекта (недостижение стабилизации/уменьшения размеров, купирования симптомов) по истечении этого срока следует рассматривать отмену селуметиниба.

5. Развитие серьезных НЯ/непереносимость терапии селуметинибом являются показанием для ее прекращения.

6. Решение о прекращении лечения обсуждается в каждом конкретном случае с пациентами и их семьями в индивидуальном порядке.

7. На сегодняшний день никаких данных о приобретенной резистентности к селуметинибу нет.

Международные публикации указывают, что достижение желаемого эффекта на фоне монотерапии селуметинибом не всегда возможно, подчеркивая значимость комбинированного лечения, — таргетная терапия + хирургическое лечение (при наличии технической возможности и учете рисков) [1].

Обеспечение трансфера пациентов, достигших совершеннолетия, во взрослую сеть

Понятие трансфера пациентов определяется как целенаправленный плановый перевод подростков/молодых взрослых (после достижения 18-летия в РФ) из детской сети здравоохранения во взрослую, что может сопровождаться рядом несоответствий между моделями оказания помощи, особенно для пациентов с орфанными заболеваниями [23, 24]. Ограниченный доступ к медицинским услугам в рамках обязательного медицинского страхования у взрослых больных, включая скрининговые методы диагностики, низкая осведомленность специалистов взрослой сети здравоохранения по вопросам НФ1, а также когнитивные отклонения/психологические особенности, функциональные нарушения/инвалидность, характерные для больных с диагнозом НФ1, могут являться причиной снижения качества оказываемой медицинской помощи. Пациенты данной когорты нуждаются в активном динамическом пожизненном

наблюдении с учетом рисков развития мультисистемной патологии, в том числе опухолевых заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом. Важную роль в вопросах трансфера играет информирование и образование пациентов по вопросам их патологии, определения целей динамического мониторинга, обеспечение доступа к валидированным информационным ресурсам, пациентским организациям [23].

Закключение

Не вызывает никаких сомнений, что проблема ПН у пациентов с НФ1 является сложной междис-

циплинарной задачей, требующей высококвалифицированного оказания медицинской помощи. Своевременность верификации диагноза, полноценность проводимого обследования и адекватность применяемых методов лечения напрямую влияют на прогноз продолжительности и качества жизни больного. При этом неотъемлемой частью эффективности терапии являются соблюдение вопросов преемственности, качественного ведения медицинской документации, своевременного привлечения специалистов узкого профиля, а также самого пациента и членов его семьи на всех этапах принятия решений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D., Dombi E., Ahlawat S., Akshintala S., Belzberg A.J., Bornhorst M., Bredella M.A., Cai W., Ferner R.E., Gross A.M., Harris G.J., Listernick R., Ly I., Martin S., Mautner V.F., Salamon J.M., Salerno K.E., Spinner R.J., Staedtke V., Ullrich N.J., Upadhyaya M., Wolters P.L., Yohay K., Widemann B.C. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1827–44. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
- Nguyen R., Kluwe L., Fuensterer C., Kentsch M., Friedrich R.E., Mautner V.F. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011;159(4):652–5.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008.
- Plotkin S.R., Bredella M.A., Cai W., Kassarian A., Harris G.J., Esparza S., Merker V.L., Munn L.L., Muzikansky A., Askenazi M., Nguyen R., Wenzel R., Mautner V.F. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One.* 2012;7(4):e35711. doi: 10.1371/journal.pone.0035711.
- Waggoner D.J., Towbin J., Gottesman G., Gutmann D.H. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;92(2):132–5. PMID: 10797438.
- Akshintala S., Baldwin A., Liewehr D.J., Goodwin A., Blakeley J.O., Gross A.M., Steinberg S.M., Dombi E., Widemann B.C. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1368–78. doi: 10.1093/neuonc/noaa053.
- Vasconcelos R.A.T., Coscarelli P.G., Alvarenga R.P., Acioly M.A. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(6):366–71. doi: 10.1590/0004-282X20170052.
- Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3):461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(2):144–52. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152. [Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(2):144–52. (In Russ.).]
- Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr.* 1997;131(5):678–82. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70092-1.
- Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R., Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;29;375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
- Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;383(13):1290.
- Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго® (капсулы, 10 мг, 25 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (005053)-(РГ-РУ) от 26.03.2025. [Электронный ресурс]: https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго_OXЛП_26.03.2025_1.pdf (дата обращения 24.04.2025). [Summary characteristics of product Koselugo® (capsules, 10 mg, 25 mg). Registration certificate LP-No. (005053)-(RG-RU) dated 26.03.2025. [Electronic resource]: https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго_OXЛП_26.03.2025_1.pdf (appeal date 24.04.2025). (In Russ.).]
- Nguyen R., Dombi E., Widemann B.C., Solomon J., Fuensterer C., Kluwe L., Friedman J.M., Mautner V.F. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75. doi: 10.1186/1750-1172-7-75.
- Перечень категорий детей. [Электронный ресурс]: <https://фонд-кругодобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/> (дата обращения 12.03.2025). [List of categories of children. [Electronic resource]: <https://фонд-кругодобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/> (appeal date 12.03.2025). (In Russ.).]
- Pacot L., Vidaud D., Sabbagh A., Laurendeau I., Briand-Suleau A., Coustier A., Maillard T., Barbance C., Morice-Picard F., Sigaudy S., Glazunova O.O., Damaj L., Layet V., Quelin C., Gilbert-Dussardier B., Audic F., Dollfus H., Guerrot A.M., Lespinasse J., Julia S., Vantyghem M.C., Drouard M., Lackmy M., Leheup B., Alembik Y., Lemaire A., Nitschké P., Petit F., Dieux Coeslier A., Mutez E., Taieb A., Fradin M., Capri Y., Nasser H., Ruau L., Dauriat B., Bourthoumieu S., Geneviève D., Audebert-Bellanger S., Nizon M., Stoeva R., Hickman G., Nicolas G., Mazereeuw-Hautier J., Jannic A., Ferkal S., Parfait B., Vidaud M., Members Of The Nf France Network, Wolkenstein P., Pasmant E. Severe Phenotype in Patients with Large

- Deletions of *NF1*. *Cancers* (Basel). 2021;13(12):2963. doi: 10.3390/cancers13122963.
16. Kang E., Yoon H.M., Lee B.H. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(4):149–56. doi: 10.3345/cep.2020.00871.
 17. Леванов В.М., Кирпичева И.С., Яшин А.А., Денисенко А.Н., Софронов К.А. Типичные ошибки при проведении телеконсультаций. *Медицинский альманах*. 2014;3(31):15–8. [Levanov V.M., Kirpicheva I.S., Yashin A.A., Denisenko A.N., Sofronov K.A. Typical mistakes in teleconsultations. *Meditsinskiy al'manakh* = Medical Almanac. 2014;3(31):15–8. (In Russ.)].
 18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2020 № 1363н «Об утверждении Порядка направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей, в отношении которых осуществляют Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования» (зарегистрирован 29.12.2020 № 61884). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 23.12.2020 No. 1363n "On approval of the Procedure for referring insured persons to medical organizations, the functions and powers of the founders, in relation to which the Government of the Russian Federation or federal executive bodies exercise, for the provision of medical care in accordance with the uniform requirements of the basic program of compulsory medical insurance" (registered on 29.12.2020 No. 61884). (In Russ.)].
 19. Gross A.M., Dombi E., Wolters P.L., Baldwin A., Dufek A., Herrera K., Martin S., Derdak J., Heisey K.S., Whitcomb P.M., Steinberg S.M., Venzon D.J., Fisher M.J., Kim A.R., Bornhorst M., Weiss B.D., Blakeley J.O., Smith M.A., Widemann B.C. Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 1/2 Trial for Inoperable Plexiform Neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023;noad086. doi: 10.1093/neuonc/noad086.
 20. Azizi A.A., Hargrave D., Passos J., Wolkenstein P., Rosenbaum T., Santoro C., Rosenmayr V., Pletschko T., Ascierto P.A., Hernández H.S. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract*. 2024;11(5):515–31. doi: 10.1093/nop/npae038.
 21. Martin E., Coert J.H., Flucke U.E., Coert J.H., van Noesel M.M. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease. *Child's Nervous System*. 2020;36:2453–62. doi: 10.1007/s00381-020-04687-3.
 22. CADTH Reimbursement Review. Selumetinib (Koselugo). *Can J Health Technologies*. 2023;3(7):1–223. doi: 10.51731/cjht.2023.697.
 23. Radtke H.B., Berger A., Skelton T., Goetsch Weisman A. Neurofibromatosis Type 1 (NF1): Addressing the Transition from Pediatric to Adult Care. *Pediatric Health Med Ther*. 2023;14:19–32. doi: 10.2147/PHMT.S362679.
 24. White P.H., Cooley W.C.; TRANSITIONS CLINICAL REPORT AUTHORIZING GROUP. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2018;142(5):e20182587. doi: 10.1542/peds.2018-2587.

Статья поступила в редакцию: 01.04.2025. Принята в печать: 05.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 01.04.2025. Accepted for publication: 05.06.2025.

Памятка для пациентов по использованию порт-системы

Н.В. Матинян^{1, 2}, В.В. Шукин³

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

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Контактные данные: Нуне Вануниевна Матинян n9031990633@yandex.ru

В статье представлена полезная и необходимая информация о порт-системах для пациентов и их родителей.

Ключевые слова: порт-система, дети, катетер

Для цитирования: Матинян Н.В., Шукин В.В. Памятка для пациентов по использованию порт-системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):121–3.

Информация об авторах

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

В.В. Шукин: к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком и заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>, SPIN-код: 4572-8611, AuthorID: 197493, Scopus AuthorID: 57216362900

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Patient information sheet on using the port system

N.V. Matinyan^{1, 2}, V.V. Shchukin³

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The article provides useful and necessary information about port systems for patients and their parents.

Key words: port system, children, catheter

For citation: Matinyan N.V., Shchukin V.V. Patient information sheet on using the port system. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):121–3.

Information about the authors

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

V.V. Shchukin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation with Operating Unit and Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>, SPIN-code: 4572-8611, AuthorID: 197493, Scopus AuthorID: 57216362900

Authors' contributions

All authors contributed equally to the manuscript, reviewed the final version, and agreed to publication.

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

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

Что такое венозная порт-система?

Порт-система — это вариант центрального венозного катетера, т. е. гибкой трубки, которая вводится в одну из вен пациента. Порт-система защищает вены от повреждений при необходимости многократного введения препаратов, в том числе длительного (химиопрепаратов, антибиотиков, обезболивающих препаратов и т. п.), переливания компонентов крови, забора крови, введения контрастного вещества при проведении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

Чаще всего порт-система размещается под кожей, обычно в области груди (рис. 1), иногда ее могут раз-

мещать на плече или других частях тела. Она состоит из венозного катетера и резервуара, который покрыт силиконовой мембраной. Порт-система может выступать над кожей примерно на 1 см. Большинство людей не смогут определить, что у пациента имеется порт-система, ее можно только почувствовать через кожу.

Вся система располагается подкожно, т. е. снаружи тела отсутствуют элементы устройства. Материалы, из которых изготовлена порт-система, биологически инертны, не вызывают негативных реакций со стороны организма и не взаимодействуют с лекарственными препаратами.

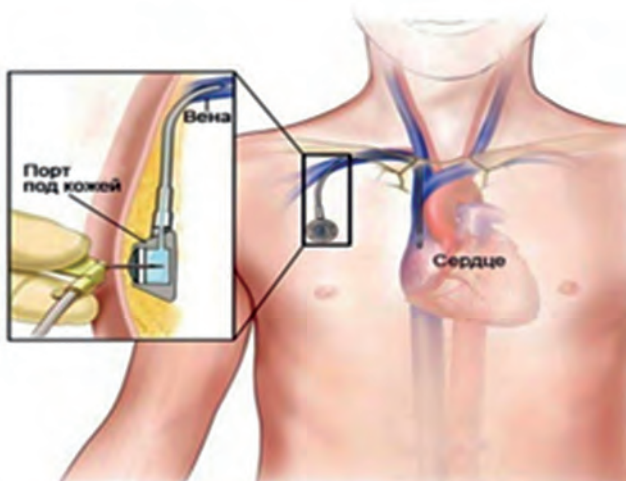


Рис. 1. Проекция порт-системы в области груди

Fig. 1. Projection of the port system on the chest area

Устройство порт-системы

Порт-система состоит из венозного катетера и резервуара, который покрыт самогерметизирующейся силиконовой мембраной.

Венозный катетер представляет собой гибкую пластиковую трубку. Один конец катетера соединен с резервуаром (портом), второй конец находится непосредственно в вене.

Силиконовая мембрана — часть порта, в которую вставляется игла. Она сделана из самогерметизирующегося материала. Без иглы в порт ничего попасть не может. После удаления иглы мембрана закрывается.

Типы порт-систем

Порты могут иметь круглую, овальную или треугольную форму, бывают однопросветными или двухпросветными (рис. 2). Лечащий врач выберет тот порт, который лучше подходит для пациента и процедур. У двухпросветного порта есть 2 мембраны и 2 изолированных резервуара. Такой порт обычно устанавливают, если для лечения требуются 2 катетера.

Порты для высокоскоростных инъекций

Большинство порт-систем позволяют вводить контраст при КТ или МРТ. Эти порты называются высокотоковыми. Они имеют специальную маркировку,



Рис. 2. Виды порт-систем

Fig. 2. Types of port systems

которая видна на рентгеновском снимке. Лечащий врач сообщает, позволяет ли порт вводить контраст. Кроме того, возможность введения контраста указывается на карточке с информацией о порте, которую

предоставляет лечащий врач. Эту карточку всегда нужно носить с собой.

Преимущества использования венозной порт-системы:

- легкий, безболезненный и длительный центральный венозный доступ;
- минимизация травмирования вен при проведении манипуляций, связанных с забором крови на анализы; уменьшение риска осложнений, которые могут возникнуть из-за регулярной установки катетера, а также от внутривенных вливаний химиотерапевтических препаратов;
- устанавливается на весь курс лечения — от нескольких месяцев до 5 лет;
- незаметна под кожей;
- не теряет свою работоспособность, если терапия временно прекращена (при условии регулярной промывки порт-системы);
- не мешает вести привычный образ жизни, в том числе играть, бегать, прыгать, посещать бассейн, заниматься спортом (кроме контактных видов спорта);
- позволяет проходить все виды исследований;
- не требует перевязок после заживления послеоперационного рубца;
- проста и удобна в обслуживании.

Установка порт-системы

Процедура установки порт-системы детям осуществляется в операционной под общей анестезией и занимает 1–2 ч, включая проведение анестезии и постнаркозное пробуждение (период восстановления).

Порт-система устанавливается через небольшой кожный разрез в верхней части грудной клетки (около 2,5–3 см). Через второй разрез у основания шеи (около 0,5 см) в вену будет введен катетер.

Как подготовиться к установке порт-системы

Перед установкой порт-системы родители должны сообщить врачу о наличии аллергии, непереносимости лекарств и хронических заболеваний, а также о лекарственных препаратах, которые принимает ребенок.

Непосредственно перед установкой порт-системы необходимо сдать анализ крови и пройти медицинский осмотр. В день операции следует воздержаться от приема пищи. Прекратить прием прозрачных жидкостей необходимо за 2 ч до времени установки порт-системы.

Если есть необходимость приема лекарственных средств, запивайте их небольшим количеством воды желательно за 2–3 ч до операции.

Что делать после установки порт-системы?

- После установки порт-системы место операции закрывают стерильной асептической повязкой. Если повязка остается чистой, не следует ее снимать в течение 48 ч или пока об этом не скажет лечащий врач.
- После операции возможны неприятные, болевые ощущения в месте установки, которые могут длиться в течение нескольких дней. Врач может назначить лекарственные препараты для приема в первые 1–2 дня после операции (обезболивающие средства, антибактериальные препараты).

- Принимать душ можно через 48 ч после установки порт-системы. Рекомендуется закрыть место операции водонепроницаемой повязкой. Запрещено тереть место операции мочалкой и полотенцем.

- Каждый день необходимо следить за состоянием кожи в области, где находится порт, особенно в первые 2 нед после операции.

- По возможности не нужно прикасаться к месту установки порта и не производить с ним никаких действий.

- Первые 2–3 нед после операции следует исключить занятия физкультурой и спортом, нельзя посещать бассейн и носить тяжести.

- После заживления операционного шва все ограничения снимаются.

- С установленной порт-системой можно летать на самолете, ездить на поезде, машине, проходить через металлодетекторы.

- После установки порт-системы выдается специальное удостоверение, в котором содержится информация о пациенте, порт-системе, а также контактные данные врача, который ее устанавливал.

- Всегда необходимо заранее предъявлять удостоверение носителя порт-системы медицинским работникам каждый раз, когда осуществляется доступ к ней для какой-либо процедуры, включая выполнение КТ или МРТ.

- Удостоверение можно предъявлять в аэропортах, на железнодорожных вокзалах и в иных местах, где проводятся проверки с помощью металлодетектора.

Следует обязательно связаться с врачом, если:

- в первые дни после операции температура тела была выше 38 °С;

- на коже в области порта появились припухлость, покраснение, раздражение, подтекание жидкости из раны или любой другой необычный симптом;

- появились отеки руки и посинение кожи на стороне установки;

- инъекции стали болезненными.

Как пользоваться порт-системой?

- Применение порт-системы осуществляется только с использованием специальных игл Губера (рис. 3), которые не повреждают мембрану порта.

- Установка иглы Губера осуществляется исключительно медицинским работником.

- После установки иглы Губера она закрывается водонепроницаемой пленочной стерильной повязкой.

- Одна игла Губера, через которую вводится лекарственный препарат, может находиться в камере порта не более 7 дней. Затем ее необходимо заменить.

- Как только активное лечение закончено, после извлечения иглы рекомендуется закрыть место пункции стерильной асептической повязкой, которая может быть снята через 12 ч.



Рис. 3. Игла Губера

Fig. 3. Huber needle

- **Важно помнить, во время введения лекарств или забора крови не должны присутствовать болевые ощущения или чувство дискомфорта. Если они появились — незамедлительно сообщите об этом врачу!**

Промывание порт-системы

Во избежание закупорки порт-системы медицинские работники должны регулярно промывать порт-систему.

- Промывание порт-системы выполняется только медицинским работником.

- Процедура промывки обычно занимает не больше 15–20 мин.

- **Самостоятельно заниматься промыванием не рекомендуется, так как риск занесения инфекции и появление других осложнений очень высоки.**

- Если лечение через порт-систему продолжается, то промывание порт-системы осуществляется после каждой выполненной процедуры.

- Если принято решение о прекращении химиотерапии, и постоянная инфузионная терапия не выполняется, то порт-систему необходимо промывать каждые 4 нед, чтобы избежать ее закупорки.

- Промывание порт-системы осуществляется физиологическим раствором, решение об использовании гепарина и/или других препаратов принимает врач.

- Промывание порт-системы проводят в медицинском учреждении, где есть процедурный кабинет. Обычно процедуру выполняет медсестра (которая владеет навыками обращения с порт-системой), реже — врач.

После того как лечение закончено и порт-система активно не используется, какие-либо специальные ограничения отсутствуют: можно вести обычный образ жизни. Можно принимать ванну с обычными моющими средствами.

Место установки порт-системы заклеивать не требуется, никакой специальной диеты соблюдать нет необходимости, можно заниматься спортом, за исключением контактных видов спорта (бокс, единоборства, хоккей, футбол и т. п.).

Резолюция Совета экспертов «Нейробластома высокого риска. Навигация по лабиринтам накопленного опыта»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Нейробластома высокого риска. Навигация по лабиринтам накопленного опыта». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):124–7.

Resolution of the Council of Experts “High-risk neuroblastoma. Navigating the labyrinth of experience”

For citation: Resolution of the Council of Experts “High-risk neuroblastoma. Navigating the labyrinth of experience”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):124–7.

6 июня 2025 г. в Минске (Республика Беларусь) состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие детские онкологи-гематологи обсудили текущие достижения и перспективы иммунотерапии (ИТ) нейробластомы (НБ) группы высокого риска в целях дальнейшего улучшения результатов лечения этого заболевания в России.

Участники совещания:

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, член президиума РОДОГ;

Волкова Алина Рамиловна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и заведующая детским онкологическим отделением № 3 (химиотерапии 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;

Казанцев Анатолий Петрович, д.м.н., врач-детский онколог, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

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;

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;

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ;

Кубиров Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»;

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;

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии 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;

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, почетный член РОДОГ;

Шаманская Татьяна Викторовна, д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены важные аспекты терапии препаратом динутуксимаб бета — от химиоиммунотерапии первичных больных с НБ высокого риска в индукции до химиоиммунотерапии рефрактерных форм и рецидивов заболевания. Были обсуждены следующие ключевые вопросы:

1. Эффективность химиоиммунотерапии в индукции

Эксперт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Т.В. Шаманская представила предварительные данные протокола NB-HR-2023 (применение химиоиммунотерапии на этапе индукционной терапии), подчеркнув, что 38 % пациентов имели делецию 11q (неблагоприятный прогностический фактор), однако 40 % достигли полного ответа, что свидетельствует об эффективности терапии. Второй важной задачей является оценка токсичности индукционной химиоиммунотерапии. На сегодняшний день на основании полученного опыта сформировалось понимание, что этот вид лечения выполним и хорошо переносится при условии проведения адекватной сопроводительной терапии. Необходима определенная настроенность онкологической команды, службы инфекционного контроля и готовность реанимационной бригады.

Эксперты НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России А.П. Казанцев и М.В. Рубанская сообщили о 88 % общей частоте ответа у инициально включенных в протокол индукции пациентов, 40 % из которых имели амплификацию *MYCN*, 80 % — делецию 1p36 и 55 % — делецию 11q, также отметив хорошую переносимость лечения — ни одному из больных не потребовалось прерывание терапии или редукция дозы динутуксимаба бета.

Также эксперты всех центров отметили, что не сталкиваются с проблемами при аферезе у пациентов, проходящих химиоиммунотерапию в индукции.

Представленные данные моноцентровых и мультицентровых исследований подчеркнули важность оценки ответа по единым критериям (полный, очень хороший, частичный ответ, стабилизация). Отмечена необходимость гармонизации методов оценки ответа, включая визуализацию (метайодбензилгуанидин (МЙБГ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томо-

графией (ПЭТ/КТ), меченый изотопом ^{18}F синтетический аналог аминокислоты L-дигидроксифенилаланина (^{18}F -ДОФА)). Эксперты М.Б. Белогурова и Л.Г. Фечина привлекли внимание участников к тому, что необходимо создание объединенной мультицентровой экспертной группы, состоящей из врачей радиоизотопной диагностики, рентгенологов и детских онкологов, которые давали бы унифицированную оценку ответа пациентов на индукционную химиоиммунотерапию.

Большое внимание в рамках дискуссии было посвящено доступности ИТ в кратчайшие сроки, а именно возможным решениям проблемы фактического наличия препарата динутуксимаб бета в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Участники Совета согласились, что необходимо, чтобы в каждом лечебном учреждении, проводящем химиоиммунотерапию, в наличии был запас препарата динутуксимаб бета. Для решения этой проблемы К.И. Киргизов рекомендовал принять во внимание опыт обеспечения другими препаратами, в частности препаратами для лечения лейкозов и реакции «трансплантат против хозяина», и использовать возможность перераспределения препарата между центрами.

2. Лечение рецидивов и рефрактерных форм нейробластомы

В данном блоке были обсуждены стратегии повторного применения ИТ (химиоиммунотерапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подчеркнута роль молекулярной диагностики и оценки экспрессии GD2 для выбора терапии. Рассмотрены варианты консолидации ответа (поддерживающая терапия, тандемная трансплантация). Также детально обсуждены случаи рефрактерного течения заболевания и необходимость выработки стандартов для повторного назначения ИТ в ситуациях рецидива.

Дискуссию открыл И.В. Казанцев, обозначив в своем сообщении основные тезисы для обсуждения, — подходы к назначению ИТ пациентам с поздними рецидивами, улучшение существующих схем терапии, проблема раннего обнаружения рецидива и последующие стратегии лечения.

Все эксперты согласились, что необходимо выработать стандарты для повторного назначения ИТ в ситуациях как раннего, так и позднего рецидива НБ.

Для пациентов с НБ, получавших в постконсолидации ИТ динутуксимабом бета, в случае развития рецидива заболевания возможно проведение химиоиммунотерапии как более эффективной схемы лечения второй линии, чем применение только полихимиотерапии. При наличии у больных тяжелой сопутствующей патологии и побочных эффектов необходимо обсуждение использования различных базовых режимов химиотерапии с потенциально лучшим профилем токсичности для каждого конкретного пациента. С.А. Кулева отметила, что проведение гаплоидентичной трансплантации и последующей активной ИТ может быть дополнительным методом, влияющим на достижение лучшего прогноза у пациентов с рецидивами. Была также рассмотрена возможность дополнения терапевтических режимов МЙБГ-терапией при условии возвращения доступности данного вида лечения.

Участники обсудили вопросы повторного назначения и продолжительности ИТ, решив объединить данные из различных центров о больных, получивших более 5 курсов лечения. Эксперты поддержали мнение Д.Ю. Качанова, который отметил, что скорость достижения ответа (на каком цикле терапии появляется эффект) критически важна для определения оптимального числа курсов динутуксимаба бета у конкретного пациента.

Экспертная группа отметила необходимость ранней диагностики рецидива и посттрансплантационного мониторинга, в частности ранних рецидивов в центральную нервную систему, через внедрение в рутинную клиническую практику магнитно-резонансной томографии головного мозга. Были предложены перспективные направления работы: внедрение новых методов диагностики рецидивов (более широкое применение ^{18}F -ДОФА, жидкостная биопсия), изучение комбинаций ИТ с таргетными препаратами (лорлатиниб), развитие исследований минимальной остаточной болезни (МОБ) при НБ и углубление молекулярной диагностики для пациентов с НБ для выявления неблагоприятных прогностических факторов и потенциальных новых мишеней.

3. Эксперты также обсудили вопросы практического опыта проведения ИТ, а также сложности, с которыми может столкнуться ЛПУ — от дефицита инфузионного оборудования (перфузоры, инфузоматы) из-за высокой нагрузки на отделение, дополнительной нагрузки на персонал во время длительных инфузий до логистики и финансирования (рост стоимости расходных материалов, сложности с обновлением имеющегося оборудования, возможность проведения МЙБГ-диагностики и ПЭТ/КТ).

Эксперты отметили, что, несмотря на первоначальные опасения (включая риски, требующие реанимационного наблюдения), за 6 лет применения ИТ, например, в Морозовской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения города Москвы не зафиксировано случаев, потребо-

вавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, а улучшение переносимости ИТ с каждым курсом позволяет рассматривать даже амбулаторное ведение пациентов на ее поздних этапах.

Эксперты подробно обсудили инфекционные риски и антибактериальную терапию для пациентов с НБ, проходящих мультимодальное лечение, а также следующие алгоритмы:

- лихорадка на фоне ИТ требует дифференциальной диагностики с инфекционными осложнениями;
- эскалация антибиотикотерапии (переход на вторую линию при сохранении лихорадки $> 24\text{--}48$ ч с момента начала антибактериальной терапии первой линии и при повышении показателя прокальцитонина (ПКТ) > 1 нг/мл и/или С-реактивного белка (СРБ) > 100 мг/л;
- рекомендации по стартовой эмпирической комбинации антибактериальных препаратов у пациентов с длительной аплазией (> 7 дней) с дальнейшим переходом на комбинацию антибиотиков по результатам микробиологических посевов, включая комбинации с колистином (с учетом локальных данных по резистентности);
- ПКТ и СРБ могут оставаться повышенными при отсутствии инфекции у пациентов с массивными опухолями (требует осторожной интерпретации и мультидисциплинарного обсуждения);
- риски развития инфекций для ослабленных пациентов после высокодозной полихимиотерапии, трансплантации костного мозга и на ИТ могут быть минимизированы внедрением унифицированных локальных стандартных операционных процедур по антимикробной терапии (с публикацией в рецензируемых журналах), усилением мониторинга длительности аплазии как ключевого фактора инфекционных рисков.

Резолюция Совета экспертов:

А. Развитие подходов к диагностике и терапии НБ группы высокого риска:

1. Требуется унификация критериев ответа на терапию у детей с НБ:

Руководителям экспертной группы создать рабочую группу для разработки консенсусных критериев оценки ответа при лечении НБ.

2. Необходимо развитие референс-центров, а также инновационных методов диагностики, включая диагностику МОБ, проведение молекулярно-генетических исследований, внедрение новых методов визуализации.

3. Необходима оптимизация протоколов противорецидивного лечения, в том числе с точки зрения увеличения количества курсов ИТ.

Б. Научно-образовательные инициативы:

1. Требуется проведение вебинаров с разбором клинических случаев с применением ИТ, РОДОГ совместно с экспертами подготовить список тем.

2. Необходимо включение модуля по ИТ НБ в программу повышения квалификации врачей.

В. Организационные аспекты:

1. Требуется запуск проекта по резерву препарата динутуксимаб бета для увеличения доступности (формирование резерва и процесс перераспределения между центрами).

2. На предстоящем Конгрессе РОДОГ обратить внимание специалистов на доступность ИТ.

Заключение

Совет экспертов подтверждает значимость ИТ в лечении НБ на всех этапах терапии и поддерживает дальнейшее развитие мультидисциплинарного подхода для улучшения ее результатов. Рекомендуется

продолжать изучение оптимального количества курсов динутуксимаба бета, в том числе необходимость увеличения количества курсов при наличии ответа на терапию. Эксперты подчеркивают необходимость комплексного мультицентрового подхода к диагностике и терапии НБ, важность обмена опытом между центрами, занимающимися лечением НБ, на всех этапах терапии — от индукционного до терапии рецидивов и рефрактерных форм.

Целесообразно дальнейшее развитие мультицентровых исследований для стандартизации подходов к диагностике и лечению НБ, в частности создание межрегиональных центров компетенций для аккумуляции пациентов из близлежащих регионов.

Резолюция Совета экспертов «Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):128–30.

Resolution of the Council of Experts “Use of the drug eflornithine (DFMO, IWILFIN) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Use of the drug eflornithine (DFMO, IWILFIN) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):128–30.

16 июня 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, посвященный применению препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска.

Целями Совета явились обсуждение консолидации международного и российского опыта применения DFMO у пациентов с НБ группы высокого риска, а также обсуждение показаний и рекомендуемых сроков начала DFMO.

Председатели Совета экспертов:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», почетный член РОДОГ, г. Москва;

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент РОДОГ, г. Москва.

Модератор:

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ, г. Москва.

Секретарь:

Сагоян Гарик Барисович, врач-детский онколог, старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОДОГ, г. Москва.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты детские онкологи федеральных центров Российской Федерации.

Участники Совета экспертов:

Андреева Наталья Александровна, к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;

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 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член президиума РОДОГ, г. Санкт-Петербург;

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент, врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

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, г. Санкт-Петербург;

Кубилов Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва;

Кумирова Элла Вячеславовна, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующая кафедрой паллиативной педиатрии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва;

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;

Уталиева Динара Тиморкановна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;

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, почетный член РОДОГ, г. Екатеринбург

После приветственного слова председателей Совета А.Г. Румянцева и С.Р. Варфоломеевой эксперты представили ряд докладов по использованию дифторметилорнитина (DFMO) в терапии пациентов с НБ группы высокого риска.

Дискуссию открыл доклад к.м.н. И.В. Казанцева, который представил данные опубликованных клинических исследований по использованию DFMO в терапии пациентов с НБ группы высокого риска. В рамках доклада Илья Викторович продемонстрировал, что в декабре 2023 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) было выдано одобрение на применение DFMO у пациентов с НБ высокого риска, продемонстрировавших ответ на предшествующую мультимодальную терапию, в том числе иммунотерапию анти-GD2 [1]. Решение об одобрении базировалось преимущественно на результатах одногруппового исследования фазы II, обозначенного как исследование 3b ($n = 91$), и сопоставлении с внешней контрольной группой, сформированной с использованием оценки соответствия из исследования ANBL0032 ($n = 270$) [1, 2]. Уровень доказательности соответствует 2b. В ходе исследования DFMO принимался перорально в дозе $750 \text{ мг/м}^2 (\pm 250 \text{ мг/м}^2)$ 2 раза в день в течение 2 лет после завершения лечения у пациентов с НБ высокого риска, которые достигли объективного ответа на фоне ранее проведенной мультимодальной терапии, включая терапию анти-GD2-препаратами. Согласно анализу, 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) после окончания терапии составили 84 % и 96 % соответственно в группе DFMO по сравнению с 72 % и 84 % соответственно в группе без DFMO [3]. Назначение эфлорнитина сопровождалось следующими нежелательными явлениями (НЯ) (с частотой $\geq 5\%$): снижение слуха, средний отит, лихорадка, пневмония и диарея.

Важно отметить, что Европейская группа по изучению НБ (European Neuroblastoma Research Network, SIOPEX) опубликовала заявление, признающее использование и необходимость включения DFMO в терапию пациентов с НБ группы высокого риска [4].

Продолжил Совет экспертов доклад к.м.н. М.В. Рубанской и Г.Б. Сагояна. В ходе доклада Марина Владимировна и Гарик Барисович представили данные с международных конгрессов ANR 2025 и ASCO 2025. Доктор G.L. Saulnier Sholler и соавт. на ANR 2025 сделали сообщение «Результаты анализа 7-летнего наблюдения выживаемости пациентов с НБ высокого риска, получавших поддерживающую терапию DFMO (IWILFIN, эфлорнитин) с сопоставимым внешним контролем», продемонстрировавшее 7-летнюю БСВ и ОВ, равные 83 % и 90 % соответственно, в группе DFMO по сравнению с 67,8 % и 76,8 % соответственно в группе без DFMO. На ASCO 2025 представлено рандомизированное исследование II фазы химиоиммунотерапии с добавлением/без добавления DFMO у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ (М.Е. Масу и соавт.). В ходе рандомизации предполагалось использование 2 режимов: А: DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , внутривенно (в/в), 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутуксимаб $17,5 \text{ мг/м}^2$, в/в, 2–5-й дни, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) 250 мкг/м^2 , подкожно (п/к), 6–12-й дни); В, состоящего из 2 циклов: 1-й цикл предполагает использование DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , в/в, 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутуксимаб $17,5 \text{ мг/м}^2$, в/в, 2–5-й дни; ГМ-КСФ 250 мкг/м^2 , п/к, 6–12-й дни) + DFMO $6750 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ с –6-го по +7-й день и с +15-го по +21-й дни терапии и 2-й цикл DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , в/в, 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутукси-

маб 17,5 мг/м², в/в, 2–5-й дни; ГМ-КСФ 250 мкг/м², п/к, 6–12-й дни) + DFMO 6750 мг/м²/сут с 1-го по +7-й день и с +15-го по +21-й дни терапии. Основные результаты: добавление DFMO 6750 мг/м²/сут к схеме DIT не увеличивает частоту ответов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ; ассоциируется с увеличением частоты снижения слуха и снижением уровня боли. Прерывистое назначение DFMO позволяет уменьшить частоту снижения слуха по сравнению с непрерывным дозированием. DFMO может модулировать периферические иммунные клетки у пациентов, получающих химиоиммунотерапию.

В рамках доклада профессора М.Б. Белогуровой представлен российский опыт применения DFMO в терапии пациентов с рецидивирующей НБ группы высокого риска. На сегодняшний день терапию DFMO (монорежим) получают 2 пациента. Длительность применения DFMO составляет 7 и 9 мес. На фоне проводимой терапии НЯ не отмечено, у 1 ребенка по сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином отмечается положительная динамика.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов — первичных, с рецидивами и рефрактерными формами НБ, которым может быть показана терапия DFMO, коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с алгоритмом обеспечения незарегистрированным в России препаратом детей с НБ группы высокого риска.

На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

1. Использование препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) у пациентов с НБ группы высокого риска демонстрирует перспективные результаты в качестве средства поддерживающей терапии, направленной на снижение риска рецидива после завершения стандартного лечения. Клинические исследования [2, 3] показали, что добавление эфлорнитина к поддерживающей терапии снижает частоту рецидивов у пациентов с НБ высокого риска.

2. Эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) представляет собой перспективное дополнение к существующим

протоколам лечения НБ высокого риска у детей. Для оптимальной интеграции данного препарата в клиническую практику рекомендована инициация российских клинических исследований, направленных на определение конкретной когорты пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии DFMO. Эти исследования могут учитывать особенности течения НБ, генетические факторы и потенциальные фармакогенетические взаимодействия в целях оптимизации эффективности и минимизации НЯ лечения.

3. Механизм действия эфлорнитина заключается в ингибировании орнитиндекарбоксилазы — ключевого фермента в биосинтезе полиаминов, которые играют важную роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток. Снижение уровня полиаминов приводит к замедлению роста и дифференцировке НБ.

4. Следует учитывать, что роль эфлорнитина заключается в поддержании ремиссии и снижении риска рецидива, особенно у пациентов с высоким его риском, и не является заменой стандартным методам лечения НБ, таким как химиотерапия, иммунотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия.

5. В целях накопления отечественного опыта применения препарата DFMO (IWILFIN) до момента рассмотрения вопроса о его включении в перечень лекарственных средств,купаемых фондом «Круг добра», предлагается рассмотреть возможность разработки российского протокола по поддерживающей терапии пациентов, продемонстрировавших ответ на предшествующую мультимодальную терапию. Такой подход позволит получить ценные клинические данные об эффективности и безопасности применения DFMO (IWILFIN) в российской популяции пациентов.

6. Принимая во внимание представленные данные, Совет экспертов считает целесообразным инициировать процедуру подачи досье на препарат эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) для проведения экспертной оценки и последующего рассмотрения вопроса о включении данного лекарственного средства в перечень препаратов, финансируемых благотворительным фондом «Круг добра».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / LIST OF REFERENCES

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-eflornithine-adult-and-pediatric-patients-high-risk-neuroblastoma>.
2. Duke E.S., Bradford D., Sinha A.K., Mishra-Kalyani P.S., Lerro C.C., Rivera D., Wearne E., Miller C.P., Leighton J., Sabit H., Zhao H., Lane A., Scepura B., Pazdur R., Singh H., Kluetz P.G., Donoghue M., Drezner N. US Food and Drug Administration Approval Summary: Eflornithine for High-Risk Neuroblastoma After Prior Multiagent, Multimodality Therapy. J Clin Oncol. 2024;42(25):3047–57. doi: 10.1200/JCO.24.00546.
3. Oesterheld J., Ferguson W., Kravets J.M., Bergendahl G., Clinch T., Lorenzi E., Berry D., Wada R.K., Isakoff M.S., Eslin D.E., Brown V.I., Roberts W., Zage P., Harrod V.L., Mitchell D.S., Hanson D., Saulnier Sholler G.L. Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons. J Clin Oncol. 2024;42(1):90–102. doi: 10.1200/JCO.22.02875.
4. <https://www.siopen.org/statements>.

Евразийская школа детского онколога и гематолога

Евразийская школа детского онколога и гематолога (ЕШДОГ) с успехом продолжает свою деятельность. ЕШДОГ представляет собой образовательную платформу, нацеленную на повышение квалификации специалистов в области детской онкологии и гематологии на евразийском пространстве. Данный проект направлен на консолидацию знаний и опыта ведущих

экспертов, а также на распространение современных методов диагностики и лечения злокачественных заболеваний у детей.

Программа Школы включает в себя лекции, семинары, мастер-классы и клинические разборы, охватывающие широкий спектр актуальных вопросов. Встречи проходят 2 раза в месяц.

Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»

8 апреля 2025 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Кировской области. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии». В его рамках ведущие специалисты НИИ ДООиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и других профильных учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской

онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

3–4 июня 2025 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Республике Дагестан и Северо-Кавказском федеральном округе. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева». Семинар очно посетили 187 человек и 49 слушателей присоединились к мероприятию онлайн.

SIOP DiSPLeN

Врачи из России принимают активное участие в образовательном проекте SIOP DiSPLeN. 24 апреля 2025 г. модератором вебинара выступил Кирилл Кир-

гизов, 23 мая 2025 г. с лекцией выступила Вера Яровая. Представителем SIOP Asia в DiSPLeN является Гарик Сагоян.

Объявление о назначении членов SIOP в Country Ambassadors to SIOP Asia от Российской Федерации

14 апреля 2025 г. Международное общество детской онкологии (SIOP) объявило о назначении представителей Российской Федерации в качестве Country Ambassadors to SIOP Asia сроком на 1 год. Данная инициатива направлена на укрепление сотрудничества и обмена опытом в области детской онкологии между странами Азиатского региона и Российской Федерации.

В состав Country Ambassadors to SIOP Asia от России вошли:

- Гарик Сагоян (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина);
- Николай Грачев (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева);
- Илья Казанцев (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой).

Ожидается, что их деятельность будет способствовать расширению сети SIOP в Азии, обмену передовыми практиками и повышению качества оказания медицинской помощи детям с раком в регионе.

SIOP Asia 2025

Мероприятие проходило в Эр-Рияде (Королевство Саудовская Аравия) с 12 по 15 апреля 2025 г.

Делегация детских онкологов-гематологов России включала более 20 человек и была самой многочисленной. Благодаря партнерству РОДОГ и SIOP, Александр Александрович Щербаков — анестезиолог-реаниматолог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — посетил Конгресс по гранту РОДОГ за лучший постерный доклад на V объединенном Конгрессе.

В качестве приглашенного спикера на Конгрессе выступил Кирилл Игоревич Киргизов, к.м.н., заместитель директора НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОДОГ.

В научной программе от нашей страны было представлено 11 устных докладов.

Проведено 4 секции с модерацией коллег из России.

Более 30 из 90 постеров, представленных на мероприятии, из России.

В топ-5 лучших докладов Конгресса вошли 2 от представителей из России:

- Николая Сергеевича Иванова, врача-детского онколога отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева;

- Ирины Олеговны Костаревой, врача-детского онколога, научного сотрудника НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.



Отчет о поездке на SIOP Asia 2025

Недавно мне удалось принять участие в Конгрессе SIOP Asia 2025, проходившем в столице Саудовской Аравии. Такая возможность появилась благодаря поддержке Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ), которое активно способствует развитию и обучению молодых специалистов, в том числе и через систему тревел-грантов.

Приняв участие в постерной сессии V объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2024», мне посчастливилось выиграть тревел-грант.

На SIOP Asia 2025 мне удалось познакомиться с последними достижениями в области детской онкологии и гематологии, а также обменяться опытом с коллегами.

Само мероприятие превзошло все мои ожидания. Возможность вживую услышать ведущих специалистов мира, обсудить актуальные вопросы и поделиться собственным опытом была бесценной. Каждый доклад и дискуссия наполняли профессиональный багаж новыми знаниями и идеями. Как реаниматологу, работающему в сфере онкологии, гематологии

и трансплантации стволовых клеток, мне особенно были интересны доклад Скота Говарда из Иллинойского гематологического центра о последних изменениях в понимании и терапии синдрома лизиса опухоли, а также секция, посвященная диете, микробиоте и метаболиту, с глубоким пленарным докладом Елены Ладас из Медицинского центра Ирвинга при Колумбийском университете.

Конечно же, я не упустил возможность познакомиться с историей, природой и архитектурой Эр-Рияда — одного из самых быстро развивающихся городов мира.

Напоследок я бы хотел пожелать всем молодым детским онкологам и гематологам не останавливаться в научном поиске решений как малых, так и крупных проблем нашей специальности и, конечно же, участвовать в ежегодном Конгрессе РОДОГ с постерными и устными докладами!

*Александр Александрович Щербаков,
врач-анестезиолог-реаниматолог*

*НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России*

VI Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»

16–17 мая 2025 г. в Санкт-Петербурге состоялась VI Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний

у детей». В рамках мероприятия традиционно состоялись сессии по детской онкологии и гематологии, на которых свои доклады представили российские и зарубежные специалисты.

II Форум «Медицина на страже здоровья детей и подростков»

В Москве состоялся II Форум «Медицина на страже здоровья детей и подростков». Мероприятие проходило 29–30 мая 2025 г., его открыл приветственным словом главный врач Морозовской детской городской

клинической больницы Валерий Викторович Горев. В Цифровом деловом пространстве участники Форума обменялись опытом и обсудили актуальные вопросы от периода новорожденности до совершеннолетия.

Форум «Ключ к тайнам нейробластомы»

6–7 июня 2025 г. в Минске прошел Форум «Ключ к тайнам нейробластомы». В мероприятии приняли участие ведущие специалисты России и Республики

Беларусь в области изучения и лечения детей с нейробластомой.

VI Академия онкологов России

С 20 по 21 июня 2025 г. в Красноярске состоялась VI Академия онкологов России. Одной из ключевых тем мероприятия стала детская онкология. В рамках Академии состоялась сессия «Оказание специализи-

рованной помощи детям с онкологическими заболеваниями». Модераторами секции были Н.С. Грачев (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и С.Р. Варфоломеева (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).

Памяти Олеси Владимировны Паиной

РОДОГ с глубокой скорбью сообщает о том, что 17 апреля 2025 г. скоропостижно ушла из жизни заведующая отделением ТКМ для детей № 1 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) Олеся Владимировна Паина.

Олеся Владимировна родилась 29 декабря 1979 г. В 2003 г. окончила ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Будучи студенткой и интерном Олеся Владимировна выбрала для себя дальнейшую специализацию в области гематологии и онкологии. Ее дальнейший путь во многом определила встреча с профессором Борисом Владимировичем Афанасьевым, пригласившим ее в клиническую ординатуру по педиатрии, став на долгие годы ее руководителем и учителем, вдохновлявшим на пути профессионального становления.

После завершения ординатуры, стажировки в отделениях трансплантации костного мозга и химиотерапии для детей Гамбургского университета ее жизнь была посвящена лечению детей со злокачественными новообразованиями крови. Ее пациентами становились дети с самым неблагоприятным прогнозом, требующим трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

С момента открытия клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Олеся Владимировна работала в отделении ТКМ для детей № 1. В 2016 г. она стала заведующей отделением. При ее участии во многом удалось изменить подход к лечению самых тяжелых больных из групп высокого риска острых лейкозов. В 2017 г. под руководством Бориса Владимировича Афанасьева и Александра Григорьевича Румянцева



Олеся Владимировна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора в лечении первичной химиорезистентности и рецидивов острых лейкозов у детей и подростков», обобщив результаты многолетней работы. Она стала одним из основоположников нового подхода, позволившего значительно расширить спектр показаний для трансплантации и выбора донора, что позволило своевременно оказать помощь сотням маленьких пациентов. Многие из нас запомнят Олеся Владимировну как одного из самых высокопрофессиональных врачей, человека, помощь которого всегда была бескорыстна и своевременна в самых сложных ситуациях. За все эти годы она участвовала в нескольких тысячах консультаций. Эта колоссальная работа позволила помочь в выборе правильного лечения для смертельно больных детей нашей огромной страны.

Олеся Владимировна была замечательным педагогом, делясь своим опытом и знаниями с коллегами и студентами. Многие запомнят ее не только как блестящего практика, но и как неутомимого исследователя, она автор многочисленных публикаций по трансплантации костного мозга, многократно принимала участие в международных симпозиумах, в том числе с устными докладами. Олеся Владимировна была эрудированным, глубоким и преданным человеком, удивительно энергичным, полностью, не считаясь со временем, посвятившим себя служению на благо пациентов.

Приносим глубокие соболезнования родным и близким Олеси Владимировны. Скорбим вместе с вами.

Вечная память!

Памяти Елены Владимировны Самочатовой

РОДОГ с глубокой скорбью сообщает о том, что 10 июня 2025 г. на 86-м году жизни скончалась Елена Владимировна Самочатова — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации и г. Москвы, выдающийся клиницист, ученый, педагог, человек исключительной души и высокого профессионального призвания.

Путь Елены Владимировны в медицину начался в Морозовской детской больнице, затем — работа в первой в СССР лаборатории детской гематологии при Институте им. Н.И. Пирогова, где она быстро зарекомендовала себя как специалист редкой целеустремленности и глубокого ума.

С 1991 г. Елена Владимировна занимала пост заместителя директора НИИ детской гематологии, впоследствии — НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Здесь на протяжении многих лет Елена Владимировна вела масштабные клинические и научные проекты, формируя направления, которые впоследствии стали основой современной детской онкогематологии в России.

На рубеже 1980—1990-х годов, в сложнейших условиях времени, Елена Владимировна стояла у истоков принципиально новых подходов к диагностике и лечению детских онкогематологических заболеваний: под ее руководством в стране были впервые проведены исследования по анемии Фанкони, работа по куль-



тивированию лимфоцитов, клинические разработки в области острых лейкозов и злокачественных лимфом.

Елена Владимировна была признанным авторитетом — ее мнение имело решающее влияние не только в научных спорах, но и в конкретных судьбах пациентов. Научное наследие Елены Владимировны — это сотни публикаций, монографии, учебники и изобретения... Сотни коллег, для которых она была Учителем с большой буквы.

Ее стремление к знаниям, умение слушать и учиться, открытость к новому — даже тогда, когда сама давно стала признанным мастером — вдохновляли всех, кто с ней работал. Но, пожалуй, главное, что вспоминают о ней ученики и коллеги, — это редкое сочетание глубокой внутренней строгости, ясного ума и человеческого тепла.

Профессор Самочатова оставила после себя не только научные труды и организованные структуры — она оставила дух, школу, отношение к профессии и к жизни. Именно это становится ее главным наследием.

Светлая и вечная память Елене Владимировне Самочатовой — врачу, ученому, наставнику, человеку, изменившему судьбы тысяч детей и всей российской детской гематологии.

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 буквами 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 подписной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

• необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

• все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

• список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

• для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

• при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

• при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

• при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/recover-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

phs 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 790 пациентов в мире⁴

Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России⁴



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 для специалистов здравоохранения.

Регистрационный номер: ЛП-№(008876)-(P)-RU. **Торговое наименование препарата:** Карзиба. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** динутуксимаб бета. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами. **Фармакологические свойства:** Динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисахариданглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы. **Показания к применению:** Препарат Карзиба показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 месяцев по следующим показаниям: лечение нейробластомы высокого риска у пациентов, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток; лечение 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 рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат Карзиба следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к динутуксимабу бета или к любому из вспомогательных веществ. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТГХ) 3 или 4 степени тяжести или распространенная хроническая РТГХ. Беременность. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных средств, необходимо четко записывать название и номер серии введенного препарата. **Режим дозирования и способ применения:** Препарат Карзиба следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилактические. Необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием. Перед началом каждой инфузии показано проведение премедикации. Перед началом каждого курса лечения необходимо оценить следующие клинические показатели, и если они не соответствуют приведенным ниже целевым значениям, лечение следует отложить до тех пор, пока эти значения не будут достигнуты: пульсоксиметрия: SaO₂ ≥94% в помещении; адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов ≥500/мкл, количество тромбоцитов ≥20 000/мкл, гемоглобин >8,0 г/дл; адекватная функция печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) менее чем в 5 раз; адекватная функция почек: клиренс креатинина или рСКФ >60 мл/мин/1,73 м². **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 режима дозирования: 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 в дозе 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 динутуксимаба бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаба бета (с 1-го по 5-й день каждого курса динутуксимаба бета). **Нежелательные реакции: Резюме профиля безопасности:** Безопасность динутуксимаба бета оценивали у 791 пациента 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 были пирексия (86%) и боль (57%), которая развивалась несмотря на применение анальгетиков. Другими частыми нежелательными реакциями были реакции гиперчувствительности (74,1%), рвота (55%), диарея (52%), синдром повышенной проницаемости капилляров (36%), анемия (49%), нейтропения (46%), тромбоцитопения (42%) и артериальная гипотензия (41%). **Передозировка:** Сообщений о случаях передозировки динутуксимаба бета не поступало. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом, чтобы не пропустить признаки нежелательных реакций, и при необходимости проводить поддерживающее лечение. **Характер и содержание первичной упаковки:** Флакон объемом 6 мл из стекла I гидротического класса с пробкой из галобутилового каучука, алюминиевым колпачком и отслаивающимся полипропиленовым колпачком, с минимальным извлекаемым объемом концентрата для приготовления раствора для инфузий — 4,5 мл. 1 маркированный флакон с лекарственным препаратом помещают в картонную пачку с картонным фиксатором для флакона вместе с листком-вкладышем. Пачка картонная снабжена двумя прозрачными этикетками контроля первого вскрытия. По одной этикетке контроля первого вскрытия помещается на каждый закрывающийся клапан пачки. **Срок годности:** Невскрытый флакон: 4 года. **Особые меры предосторожности при хранении:** хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. **Держатель регистрационного удостоверения:** ООО «Фармамондо-Биомедика», Россия, 109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. 1, ком. 3. Тел.: +7 495 098 0188; e-mail: info@fmbm.bio. **Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА для специалистов здравоохранения.**