

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

2' **2022**
TOM/VOL. 9

Издаётся с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

В НОМЕРЕ:

**Оригинальные исследования
и обзоры литературы**

Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наши юбилеи»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

2' 2022

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

Сагоян Гарик Барисович, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии 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, 2022
© ООО «Графика», 2022

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

Статьи направлять по адресу:
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, [nodgo.rf](mailto:info@nodgo.org)
E-mail: info@nodgo.org

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

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

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

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

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2022. Том 9. № 2. 1—114.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минздрава России, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

Казарян Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУХМАО – Юеры «Нижнеартовская окружная клиническая детская больница» (Нижнеартовск, 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Тутельян Алексей Викторович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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



Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

2' 2022

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

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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 and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARIES

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

Sagoyan Garik B., *Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of 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)*

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, 2022

© JSC "Graphica", 2022

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Manuscripts should be presented to:

5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055

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

www.nodgo.org, [nodgo.rf](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: info@nodgo.org

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).

<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",

5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055

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

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin

E-mail: vak@nodgo.org

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: tvk@nodgo.org

Designer Ya.V. Sviraykina

Corrector V.D. Morozova

Journal subscription

E-mail: podpiska@nodgo.org

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2022. Vol. 9. № 2. 1–114.

Printed in JSC "Graphica"
Circulation: 3,000 copies

EDITORIAL BOARD

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

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts of the Ministry of Labor and Social Protection of Russia, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinsky Nikolay E., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

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)

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
К ПРИМЕНЕНИЮ**



Гемангиол® ПРОПРАНОЛОЛ

Современный стандарт терапии¹



Pierre Fabre

* Для инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии. ** Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.

1. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475

Торговое название: Гемангиол®, МНН: пропранолол. **Показания:** пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии. **Способ применения:** внутрь. **Противопоказания:** возраст ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании, если мать принимает ЛП, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к компонентам ЛП, бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; АВ блокада II-III степени; синдром слабости СУ; урежение ЧСС и снижение АД; кардиогенный шок; неконтролируемая СН; стенокардия Принцметала; нарушения периферического артериального кровообращения; предрасположенность к гипогликемии; феохромоцитома. **Побочное действие, с осторожностью:** см. инструкцию по применению. По рецепту. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. РУ: ЛП-№(000326)-(P)-RU). Для подробной информации обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Савинская наб., 15. Тел.: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com. Для специалистов здравоохранения. 1-PFM-HEM-NOV-2021.

ОТ РЕДАКЦИИ

От редакции	10
-------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2 <i>Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, М.В. Рыжова, Д.М. Коновалов, А.П. Шехтман, В.В. Емцова, Ю.В. Вязова, М.М. Андрианов, Е.В. Аббасова, А.А. Гвоздев, Ш.У. Кадыров, А.Л. Карманов, Ю.В. Кушель, А.В. Нечеснюк, О.И. Пушкарев, А.П. Шапочник, А.В. Штукерт, М.Б. Белогурова, О.И. Щербенко, А.Г. Румянцев</i>	11
Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России <i>Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева, Л.И. Шац, В.А. Фоченкова, Э.Д. Чавпецова, М.Б. Белогурова, Ю.К. Тошина, Ю.В. Диникина, И.Н. Нурмеев, А.С. Серегин, А.А. Мыльников, И.А. Мыльников, С.М. Сокурова, О.А. Монахова, А.А. Ивченко, Л.В. Живова</i>	22
Герминальные и соматические генетические варианты <i>NF1</i> при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы <i>Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абасов, А.Е. Друй</i>	29
Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей <i>А.С. Тёмный, А.П. Казанцев</i>	39
Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема <i>Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков</i>	46

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа <i>Р.Н. Мустафин</i>	54
Генодерматозы, ассоциированные со злокачественными опухолями <i>Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, В.В. Семенова, В.М. Козлова, Е.В. Шарипова, С.Н. Михайлова, Т.Т. Валиев, С.Р. Варфоломеева</i>	60

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>SMARCA4</i> -ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы <i>Н.А. Андреева, Э.И. Людовских, Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова, М.А. Курникова, Л.А. Ясько, А.Е. Друй, М.Ю. Горошкова, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов</i>	75
--	----

<p>Применение многоступенчатой иммунотерапии для достижения ремиссии перед гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лечение осложнений данной терапии в раннем посттрансплантационном периоде: обзор литературы и клинический случай</p> <p><i>К.А. Сергеенко, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, Ю.В. Лозован, М.Д. Малова, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов</i></p>	85
--	----

<p>Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов)</p> <p><i>Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, А.Д. Родина, В.Е. Власова, Т.И. Бланкова, Ю.В. Артеменко, Е.В. Михайлова, А.С. Крылов, А.А. Оджарова, В.А. Григоренко, Е.И. Шириков, Н.А. Козлов, Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев, Я.Ю. Докучаева, С.Р. Варфоломеева</i></p>	93
--	----

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПИСЬМА

Лечение инфантильных гемангиом	106
Новые возможности лечения спектра синдромов избыточного роста (PROS)	107
Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии»	109
XVI международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»	110

НАШИ ЮБИЛЕИ

26 июля свой юбилей отметил Алексей Александрович Масчан	111
--	-----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»	112
Поволжский онкологический форум	112
Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей	112
Кооперированные исследования в области детской гематологии и онкологии	113
Школа по вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: фокус на лечение осложнений	113
Детская онкохирургия на Енисее	113
Онкологический форум «Белые ночи»	113
Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (с международным участием)	113

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

114

FROM EDITION

From edition	10
--------------	----

ORIGINAL STUDIES

Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation <i>E.V. Kumirova, S.S. Ozerov, M.V. Ryzhova, D.M. Konovalov, A.P. Shekhtman, V.V. Emtsova, Yu.V. Vyazova, M.M. Andrianov, E.V. Abbasova, A.A. Gvozdev, Sh.U. Kadyrov, A.L. Karmanov, Yu.V. Kushel, A.V. Nechesnyuk, O.I. Pushkarev, A.P. Shapochnik, A.V. Shtukert, M.B. Belogurova, O.I. Shcherbenko, A.G. Rumyantsev</i>	11
Possibilities of medical treatment of infantile hemangiomas in Russia <i>N.P. Kotlukova, T.S. Belysheva, L.I. Shats, V.A. Fochenkova, E.D. Chavpetsova, M.B. Belogurova, Yu.K. Toshina, Yu.V. Dinikina, I.N. Nurmeev, A.S. Seregin, A.A. Mylnikov, I.A. Mylnikov, S.M. Sokurova, O.A. Monakhova, A.A. Ivchenko, L.V. Zhivova</i>	22
Germinal and somatic genetic variants of <i>NF1</i> in neuroblastoma: own experience and literature review <i>N.A. Andreeva, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova, R.Kh. Abasov, A.E. Druy</i>	29
Influence of molecular genetic factors on the prognosis of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children <i>A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev</i>	39
The chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. Hidden problem <i>L.L. Rabaeva, N.V. Zhukov</i>	46

LITERATURE REVIEWS

Questions on surgical treatment of neurofibromatosis type 1 <i>R.N. Mustafin</i>	54
Cancer-associated genodermatoses <i>T.S. Belysheva, T.V. Nasedkina, V.V. Semenova, V.M. Kozlova, E.V. Sharapova, S.N. Mikhailova, T.T. Valiev, S.R. Varfolomeeva</i>	60

CLINICAL CASES

<i>SMARCA4</i>-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review <i>N.A. Andreeva, E.I. Lyudovskikh, D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, A.M. Mitrofanova, M.A. Kurnikova, L.A. Yasko, A.E. Druy, M.Yu. Goroshkova, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov</i>	75
--	----

The use of multistage immunotherapy to achieve remission before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia and the treatment of complications of this therapy in the early post-transplant period: a review of the literature and a clinical case <i>K.A. Sergeenko, T.Z. Aliev, I.O. Kostareva, Yu.V. Lozovan, M.D. Malova, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, E.B. Machneva, K.I. Kirgizov</i>	85
Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts) <i>T.L. Ushakova, V.G. Polyakov, A.D. Rodina, V.E. Vlasova, T.I. Blankova, Yu.V. Artemenko, E.V. Mikhailova, A.S. Krylov, A.A. Odzharova, V.A. Grigorenko, E.I. Shirikov, N.A. Kozlov, T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev, Ya. Yu. Dokuchaeva, S.R. Varfolomeeva</i>	93

INFORMATION LETTERS

Treatment of infantile hemangiomas	106
New treatment options for the spectrum of overgrowth syndromes (PROS)	107
International Scientific and Practical Conference “Actual Issues of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology”	109
XVI International Symposium of Remembrance of R.M. Gorbacheva “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy”	110

OUR ANNIVERSARIES

On July 26, Aleksey Alexandrovich Maschan celebrated his anniversary	111
--	------------

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NSPHO

Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	112
Volga Cancer Forum	112
Innovative methods of treatment of oncological and hematological diseases in children	112
Collaborative research in pediatric hematology and oncology	113
School of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: focus on treating complications	113
Pediatric oncosurgery on the Yenisei	113
Oncology Forum “White Nights”	113
School for Diagnosis and Treatment of Children with Kidney Tumors (with international participation)	113

INFORMATION FOR AUTHORS

114

Дорогие коллеги!

Позвольте от всей души поздравить вас с Днем медицинского работника, который в этом году отмечался 19 июня!

Профессия врача и медицинской сестры во все времена занимала особое место в умах и сердцах людей: общество уважает и заслуженно ценит тех, кто посвятил свою жизнь заботе о здоровье человека. Наш труд ежедневно требует самоотдачи, безграничного терпения и сил, ведь быть медицинским работником – это не только большая честь, но и большая ответственность.

Избрав детскую онкологию-гематологию делом своей жизни, вы приняли непростое, но очень благородное решение! Желаем вам, чтобы этот выбор никогда не разочаровал вас, а повседневный труд приносил удовлетворение и был вознагражден спасением детских жизней.

Мы хотим пожелать каждому из вас крепкого здоровья, благополучия, мира и тепла в семье, вдохновенной работы среди соратников и коллег! Будьте счастливы, дорогие друзья!

Спасибо, что мы вместе! Спасибо вам за труд! Спасибо за доверие!

*С уважением,
редакция РЖДГО*

Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2

Э.В. Кумирова¹⁻³, С.С. Озеров¹, М.В. Рыжова⁴, Д.М. Коновалов⁵, А.П. Шехтман⁵, В.В. Емцова¹, Ю.В. Вязова⁵, М.М. Андрианов⁵, Е.В. Аббасова¹, А.А. Гвоздев⁵, Ш.У. Кадыров⁴, А.Л. Карманов⁶, Ю.В. Кушель⁴, А.В. Нечеснюк⁵, О.И. Пушкарев⁷, А.П. Шапочник^{8,9}, А.В. Штукерт¹⁰, М.Б. Белогурова¹¹, О.И. Щербенко², А.Г. Румянцев⁵

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

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁶ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми; Россия, 167981, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Ленина, 73;

⁷БУЗ РА «Республиканская детская больница»; Россия, 649002, Республика Алтай, Горно-Алтайск, Коммунистический просп., 124;

⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

⁹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

¹¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Введение. Развитие технологий молекулярно-генетического типирования опухолей центральной нервной системы (ЦНС) значительно повысило специфичность традиционных гистологических и иммуногистохимических методов исследования. В результате появились совершенно новые варианты опухолей, а также улучшились результаты лечения новообразований, имеющих долговременный благоприятный прогноз. Благодаря новым биомаркерам среди морфологически схожих мелкоклочных эмбриональных опухолей ЦНС были идентифицированы чрезвычайно редкие опухоли: ETMR (эмбриональная опухоль с многорядными розетками C19MC), CNS NB-FOXR2 (ЦНС нейробластома (НБ) с активацией FOXR2), CNS EFT-CIC (опухоль семейства саркомы Юинга ЦНС с CIC-альтерацией), CNS HGNET-MN1 (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией MN1), CNS HGNET-BCOR (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR).

Целью нашего исследования явилась оценка исторических предпосылок появления новой редкой нозологической формы «ЦНС НБ с активацией FOXR2», а также представление собственных результатов диагностики и лечения детей с данной опухолью.

Материалы и методы. Изучены результаты диагностики и лечения 7 пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2. Идентификация опухоли проводилась с помощью новой методики ДНК-метилирования по профилям опухолей ЦНС с помощью классификатора опухолей головного мозга Гейдельберга, Германия (www.molecularneuropathology.org), которая недавно стала доступна и в России.

Результаты и обсуждение. На основе обзора международного опыта представлены эволюция появления в классификации опухолей ЦНС, а также клинические и молекулярные особенности ЦНС НБ с активацией FOXR2. Приведены собственные результаты диагностики и лечения 7 пациентов с редкой опухолью ЦНС НБ с активацией FOXR2.

Заключение. Предложены биомаркеры для дифференциальной диагностики мелкоклочных опухолей ЦНС у детей, подобных примитивным нейроэктодермальным опухолям. Благодаря их молекулярной идентификации у детей стало понятно, что такие пациенты при условии адекватного выполнения лечебного протокола имеют вполне удовлетворительные долговременные результаты выживаемости.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, нейробластома с активацией FOXR2, ДНК-метилирование, дети

Для цитирования: Кумирова Э.В., Озеров С.С., Рыжова М.В., Коновалов Д.М., Шехтман А.П., Емцова В.В., Вязова Ю.В., Андрианов М.М., Аббасова Е.В., Гвоздев А.А., Кадыров Ш.У., Карманов А.Л., Кушель Ю.В., Нечеснюк А.В., Пушкарев О.И., Шапочник А.П., Штукерт А.В., Белогурова М.Б., Щербенко О.И., Румянцев А.Г. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):11–21.

Информация об авторах

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный ведущий сотрудник РНЦПР, научный консультант НИИ ДООиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
 С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург Морозовской ДГКБ, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
 М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
 Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 А.П. Шехтман: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ektozz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5461-7442>
 В.В. Емцова: врач-детский онколог Центра амбулаторной онкологической помощи Морозовской ДГКБ, e-mail: pobeda82-82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>
 Ю.В. Вязова: младший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yulia-vyazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7246-8436>
 М.М. Андрианов: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mikhael.andrianov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9594-3930>
 Е.В. Аббасова: к.м.н., врач-детский онколог Морозовской ДГКБ, e-mail: elena.abbasova.11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9982-6299>
 А.А. Гвоздев: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.gvozdev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>
 Ш.У. Кадыров: к.м.н., врач-нейрохирург НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>
 А.Л. Карманов: врач-детский онколог РДКБ, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Республики Коми, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>
 Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszal@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>
 А.В. Нечеснюк: к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
 О.И. Пушкарев: заведующий детским хирургическим отделением РДБ, e-mail: swimsurgeon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-2512>
 А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ОрГМУ, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
 А.В. Штукерт: врач-детский онколог НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, e-mail: shtukert@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8894-7500>
 М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152
 О.И. Щербенко: д.м.н., профессор, заведующий научно-организационным отделом РНЦПР, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Вклад авторов

Э.В. Кумирова: концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, составление резюме
 Э.В. Кумирова, Д.М. Коновалов, А.П. Шехтман, В.В. Емцова, Ю.В. Вязова, М.М. Андрианов, Е.В. Аббасова, А.А. Гвоздев, Ш.У. Кадыров, А.Л. Карманов, Ю.В. Кушель, А.В. Нечеснюк, О.И. Пушкарев, А.П. Шапочник, А.В. Штукерт: сбор и обработка данных
 Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, М.В. Рыжова, М.Б. Белогурова, О.И. Щербенко, А.Г. Румянцев: литературное и научное редактирование статьи

Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation

E.V. Kumirova¹⁻³, S.S. Ozerov¹, M.V. Ryzhova⁴, D.M. Konovalov⁵, A.P. Shekhtman⁵, V.V. Emtsova¹, Yu.V. Vyazova⁵, M.M. Andrianov⁵, E.V. Abbasova¹, A.A. Gvozdev⁵, Sh.U. Kadyrov⁴, A.L. Karmanov⁶, Yu.V. Kushel⁴, A.V. Nechesnyuk⁵, O.I. Pushkarev⁷, A.P. Shapochnik^{8,9}, A.V. Shukert¹⁰, M.B. Belogurova¹¹, O.I. Shcherbenko², A.G. Rumyantsev⁵

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁶Republican Children's Clinical Hospital; 73 Lenina St., Syktyvkar, Republic of Komi, 167981, Russia; ⁷Republican Children's Clinical Hospital; 124 Kommunisticheskij Pros., Gorno-Altai, Republic of Altai, 649002, Russia; ⁸Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ⁹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; ¹⁰E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia; ¹¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Introduction. The development of technologies for molecular genetic typing of tumors of the central nervous system (CNS) has significantly increased the specificity of traditional histological and immunohistochemical research methods. As a result, completely new variants of tumors have appeared, as well as improved results of treatment of tumors with a long-term favorable prognosis. Thanks to new biomarkers, among morphologically similar small-cell embryonic CNS tumors, extremely rare tumors have been identified: ETMR (embryonic tumor with multiple rosettes C19MC), CNS NB-FOXR2 (CNS neuroblastoma (NB) with FOXR2-activation), CNS EFT-CIC (tumor of the CNS sarcoma family of sarcoma alteration), CNS HGNET-MN1 (neuroepithelial tumor of the CNS of high grade with MN1 alteration), CNS HGNET-BCOR (neuroepithelial tumor of the CNS of high grade with BCOR alteration).

The aim of the study was to assess the historical prerequisites for the emergence of a new rare nosological form "CNS NB with FOXR2-activation", as well as presentation of own results of diagnostics and treatment of children with this tumor.

Materials and methods. The results of diagnosis and treatment of 7 patients with CNS NB with FOXR2-activation were studied. Tumor identification was carried out using a new DNA methylation technique for CNS tumor profiles using the Heidelberg (Germany) brain tumor classifier (www.molecularneuropathology.org), which has recently become available in Russia.

Results and discussion. Based on a review of international experience, the evolution of the appearance in the classification of CNS tumors, as well as the clinical and molecular features of CNS neuroblastoma with FOXR2-activation are presented. The authors present their own results of diagnostics and treatment of 7 patients with a rare tumor CNS neuroblastoma with FOXR2-activation.

Conclusion. Biomarkers have been proposed for the differential diagnosis of small-cell PNET-like tumors of the CNS in children. Due to the molecular identification of this tumor in children, it became clear that such patients, provided that the treatment protocol is adequately followed, have quite satisfactory long-term survival results.

Key words: tumors of the central nervous system, neuroblastoma with FOXR2-activation, DNA methylation, children

For citation: Kumirova E.V., Ozerov S.S., Ryzhova M.V., Konovalov D.M., Shekhtman A.P., Emtsova V.V., Vyazova Yu.V., Andrianov M.M., Abbasova E.V., Gvozdev A.A., Kadyrov Sh.U., Karmanov A.L., Kushel Yu.V., Nechesnyuk A.V., Pushkarev O.I., Shapochnik A.P., Shtukert A.V., Belogurova M.B., Shcherbenko O.I., Rumyantsev A.G. Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):11–21.

Information about the authors

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

S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

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

A.P. Shekhtman: Pathologist Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ektozz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5461-7442>

V.V. Emtsova: Pediatric Oncologist at the Center for Outpatient Cancer Care Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: pobeda82-82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>

Yu.V. Vyazova: Junior Researcher at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yulia-vyazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7246-8436>

M.M. Andrianov: Roentgenologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mikhail.andrianov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9594-3930>

E.V. Abbasova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: elena.abbasova.11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9982-6299>

A.A. Gvozdev: Roentgenologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.gvozdev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

Sh.U. Kadyrov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

A.L. Karmanov: Pediatric Oncologist Republican Children's Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Oncologist of the Ministry of Health of the Republic of Komi, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>

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

O.I. Pushkarev: Head of the Children's Surgical Department, Republican Children's Hospital, e-mail: swimsurgeon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-2512>

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of the Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

A.V. Shtukert: Pediatric Oncologist E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: shtukert@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8894-7500>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

O.I. Sherbenko: Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and Organizational Department at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Authors' contribution

E.V. Kumirova: concept and design of the study, writing the text of the article, composing a resume

E.V. Kumirova, D.M. Konovalov, A.P. Shekhtman, V.V. Yemtsova, Yu.V. Vyazova, M.M. Andrianov, E.V. Abbasova, A.A. Gvozdev, Sh.U. Kadyrov, A.L. Karmanov, Yu.V. Kushel, A.V. Nechesnyuk, O.I. Pushkarev, A.P. Shapochnik, A.V. Shtukert: data collection and processing

E.V. Kumirova, S.S. Ozerov, M.V. Ryzhova, M.B. Belogurova, O.I. Shcherbenko, A.G. Rumyantsev: scientific and literary edition of the article

Благодарность. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность профессору Андрею Коршунову (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany), а также Благотворительному Фонду Константина Хабенского и лично Елизавете Богомоловой.

Thanks. The team of authors expresses their sincere gratitude to Professor Andrey Korshunov (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany), as well as to the Konstantin Khabensky Charitable Foundation and personally to Elizaveta Bogomolova.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного бюджетного финансирования. / **Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

Введение

На протяжении почти столетия классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) основывалась на концепциях опухолевого гистогенеза в соответствии с их микроскопическим сходством с предполагаемыми клетками происхождения и состояниями дифференцировки в процессе развития опухоли. Однако со временем такие диагностические критерии показали свою низкую специфичность. Развитие технологий молекулярно-генетического типирования опухолей за последние десятилетия значительно изменилось, и была структурирована классификация опухолей ЦНС. Появились совершенно новые гистомолекулярные варианты и подварианты опухолей, идентифицируемые только с помощью современных молекулярно-генетических технологий, в частности ДНК-метилирования. Классификация 2016 г. нарушила эту почти вековую традицию и включила подтвержденные молекулярные параметры в классификацию, например, диффузных глиом. Такая же закономерность прослеживается практически во всех крупных гистологических группах опухолей, в том числе и в группе эмбриональных опухолей ЦНС, которые считаются 2-й по частоте нозологией у детей с опухолями ЦНС после доброкачественных глиом и составляют 15,7 % всех опухолей ЦНС [1, 2]. Среди них в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. чаще встречаются медуллобластомы (МБ), реже такие опухоли, как эмбриональная опухоль с многоядными розетками С19МС (embryonal tumor with multilayered rosetts, ETMR), медуллоэпителиома, ЦНС нейробластома (НБ), ЦНС ганглиоэпителиома, ЦНС эмбриональная опухоль, ЦНС эмбриональная опухоль с рабдоидными особенностями. По данным последних публикаций, редкие эмбриональные опухоли ЦНС, ранее называвшиеся примитивными нейроэктодермальными опухолями центральной нервной системы (ПНЭО-ЦНС, в англоязычной литературе CNS-PNET), составляют 0,7 % всех нейроэпителиальных новообразований ЦНС и 3,4 % всех опухолей ЦНС у детей и преимущественно встречаются у детей и подростков [3–5].

Цель настоящего исследования – оценить исторические предпосылки и закономерность появления новой редкой нозологической формы ЦНС НБ с активацией FOXR2 в детской клинической нейроонкологической практике, а также представить собственные результаты исследования.

Материалы и методы исследования

Проведен подробный анализ исторически сложившейся ситуации появления новой гистомолекулярной формы редкой эмбриональной опухоли ЦНС у детей «ЦНС НБ с активацией FOXR2». Представлены акту-

альные алгоритмы обследования таких пациентов, выполняющиеся в международной нейроонкологической практике, а также предварительные результаты лечения. Приведены собственные результаты диагностики и лечения 7 детей с ЦНС НБ с активацией FOXR2, которые свидетельствуют о подтверждении данных международных исследований о высокой потребности выполнения современных высокотехнологических исследований ДНК-метилирования для идентификации данной опухоли в целях проведения максимально адекватного лечения, которое приводит к получению вполне удовлетворительных долгосрочных результатов выживаемости пациентов. Больные были оперированы, проходили диагностику и лечение в различных медицинских центрах России, занимающихся лечением опухолей ЦНС у детей, постоянно консультировались и наблюдались всеми участниками авторского коллектива в зависимости от региона проживания. Молекулярная принадлежность опухолей к новой нозологической группе «ЦНС НБ с активацией FOXR2» была идентифицирована ретроспективно при оценке профилей метилирования ДНК в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела нейропатологии Института патологии – профессор А. von Deimling), где геномную ДНК выделяли из фиксированной формалином, залитой парафином ткани опухоли (FFPE) в соответствии со стандартными процедурами и использовали для профилирования метилирования ДНК. Были использованы профили метилирования ДНК на платформах Infinium HumanMethylation450 BeadChip или Infinium MethylationEPIC Kit (Illumina, США). Результаты метилирования были классифицированы по версии 11b4 классификатора опухолей головного мозга Гейдельберга (www.molecularneuropathology.org).

Результаты и обсуждение

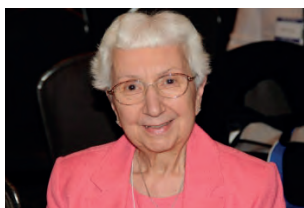
Эволюция классификации редких эмбриональных опухолей претерпела значительные изменения (рис. 1). Впервые термин ПНЭО-ЦНС был предложен в 1983 г. американским патоморфологом Lucy Rorke [6, 7]. Была высказана гипотеза, что эти опухоли имеют одинаковое клеточное происхождение и биологию, но отличаются тем, что располагаются в разных структурах ЦНС. К ним отнесли как МБ, так и пинеобластома. С 1990 г. опухоли выше намета мозжечка стали относить к супратенториальным ПНЭО, что отличало их от МБ, которые располагались исключительно ниже намета мозжечка. С 2007 г. считалось, что ПНЭО-ЦНС – это группа примитивных нейроэктодермальных опухолей любой локализации в ЦНС [7]. С 2016 г. термин ПНЭО-ЦНС был вообще исключен из классификации ВОЗ и заменен на термин «эмбриональные опухоли ЦНС» [2, 8]. Это также произошло

благодаря внедрению новой технологии исследования опухолей на молекулярном уровне – метилирование ДНК, с помощью которой было показано, что в группу ПНЭО-ЦНС часто непреднамеренно включались другие самые разнообразные опухоли с разными биологией и прогнозами [9, 10]. После получения результатов анализа метилирования ДНК и использования классификатора опухолей ЦНС Гейдельберга эти опухоли были переклассифицированы в другие уже известные (глиомы высокой и низкой степени злокачественности, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО), МБ, пинеобластомы, RELA-эпендимома и др.) и совершенно новые (такие как CNS NB-FOXR2 (ЦНС НБ с активацией FOXR2), CNS EFT-CIC (опухоль семейства саркомы Юинга ЦНС с CIC-альтерацией), CNS HGNET-MN1 (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией MN1), CNS HGNET-BCOR (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR) [8]. Таким образом, с помощью данной технологии были выделены 4 совершенно новых отдельных молекулярных объекта со специфическими профилями метилирования ДНК и характерными генетическими изменениями.

Еще одной новинкой в пересмотре классификации опухолей ЦНС ВОЗ в 2016 г. стало введение термина ETMR (C19MC – эмбриональная опухоль с многоядными розетками) в качестве объединяющего и специфического диагноза для опухолей с такими гистологическими проявлениями, как эпендимобластома, эмбриональная опухоль с обилием

нейропилия и истинными розетками (ETANTR), а также медуллоэпителиома [2]. Амплификация кластера микроРНК на хромосоме 19 (C19MC) явилась специфическим молекулярным признаком этой опухоли, присутствующим примерно в 90 % случаев ETMR, в то время как случаи без амплификации C19MC часто содержали двухаллельные мутации DICER1.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. ЦНС НБ – злокачественная эмбриональная опухоль ЦНС, располагающаяся супратенториально (рис. 2), характеризующаяся малодифференцированными нейроэпителиальными клетками, группами нейроцитарных клеток и вариабельной стромой, богатой нейропилем (рис. 3) [2]. Чрезвычайно редкая, похожая на некоторые периферические НБ. Зоны нейроцитарной дифференцировки обнаруживаются среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток. Дифференциация нейроцитов проявляется в том, что клетки с немного более крупными ядрами и различной цитоплазмой располагаются против слабо фибриллярного матрикса с более низкой плотностью, чем эмбриональные клетки. Архитектурные особенности включают розетки Гомера Райта, палисадные паттерны клеток и участки некроза с зернистой кальцификацией. В исключительных случаях может присутствовать шванновская строма. Иммунофенотип ЦНС НБ описывается следующим образом: эмбриональные клетки могут быть иммунонегативными по отношению к нейральным маркерам, таким как синаптофизин или GFAP, но некоторые могут показывать слабую экспрессию синаптофизина. Очень редко экспрессия GFAP обнаруживается в нескольких опухолевых



Lucy Rorke
Children's Hospital of
Philadelphia
USA

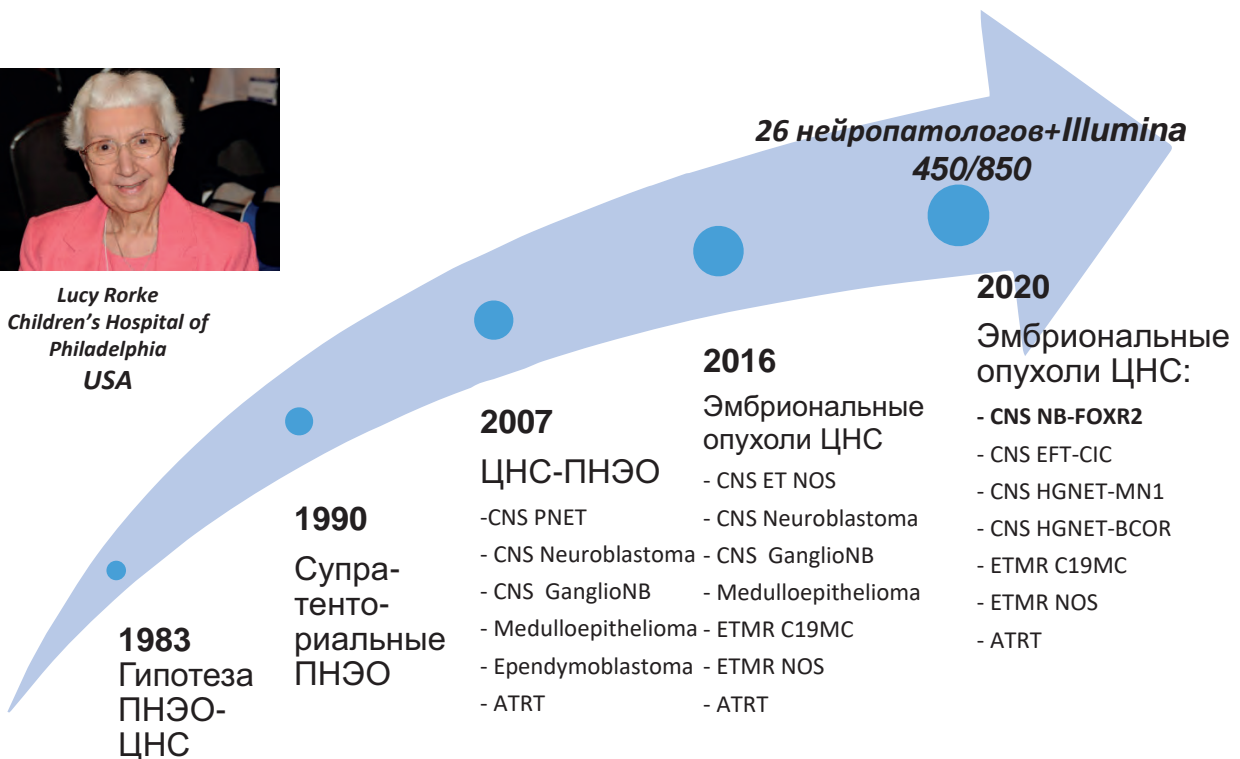


Рис. 1. Эволюция классификации редких эмбриональных опухолей ЦНС
Fig. 1. Evolution of the classification of rare embryonic tumors of the CNS

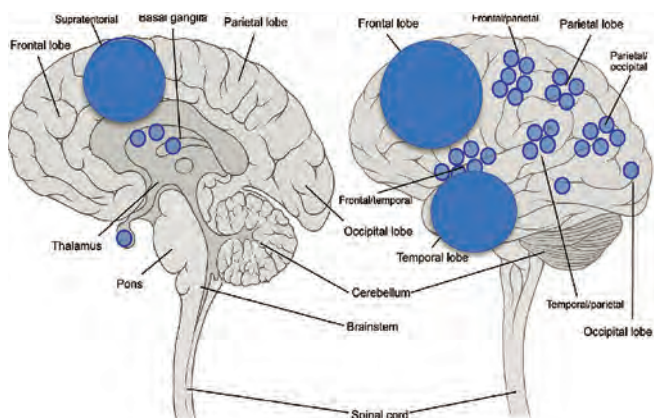


Рис. 2. Локализация ЦНС НБ строго супратенториальная

Fig. 2. Localization of the CNS of NB is strictly supratentorial

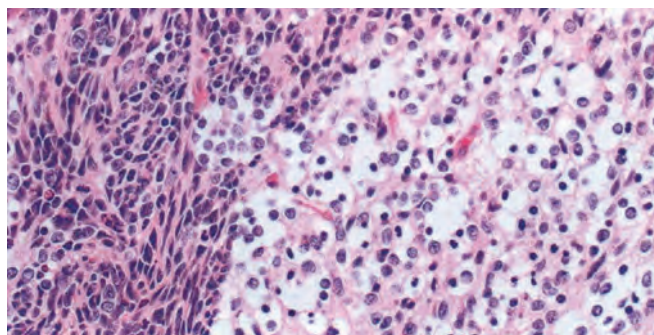


Рис. 3. ЦНС НБ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$. Резкий переход от недифференцированных эмбриональных клеток (слева) к клеткам с вариательной нейроцитарной дифференцировкой и светлой цитоплазмой

Fig. 3. CNS NB. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 300$. Abrupt transition from undifferentiated embryonal cells (on the left) to cells with variable neurocytic differentiation and cytoplasmic clearing

клетках, но GFAP-положительные клетки обычно являются реактивными астроцитами. Группы нейроцитарных клеток экспрессируют синаптофизин или NeuN. Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 в эмбриональных клетках обычно высокий.

Известно о создании cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) Консорциума по информированию молекулярных и практических подходов к таксономии опухолей ЦНС, состоящего из 26 международных экспертов-невропатологов, которыми в 2020 г. были предложены клинико-морфо-молекулярные характеристики опухолей ЦНС, в том числе и ЦНС НБ с активацией FOXR2 [11]. В соответствии с предлагаемыми данными, ЦНС НБ с активацией FOXR2 – это эмбриональная опухоль с нейробластическими и/или нейроцитарными клетками, с вариательной встречаемостью ганглиозных клеток и богатой нейропилем стромы. Часто встречаются добавка хромосомы 1q и активация фактора транскрипции FOXR2 посредством различных структурных перестроек. Обычно проявляется у детей в виде четко отграниченного образования головного мозга. В большинстве опухолей выявляется сверхэкспрессия FOXR2 и NKX2-1. Опухоли коэкспрессируют OLIG2 и синаптофизин, но не обладают иммунореактивностью в отношении GFAP или виментина в большинстве клеток. Активация

FOXR2 представляет собой наиболее частое генетическое изменение в опухолях, гистопатологически классифицированных как НБ ЦНС. Однако могут возникать НБ ЦНС с альтернативными генетическими событиями (например, НБ ЦНС с усилением MYC), и они могут быть обозначены как НБ ЦНС, NOS (not otherwise specified – не указано иное). Частота изменений FOXR2 при ганглионейробластоме ЦНС еще не определена. Для терапевтических целей важно отличать активированные с FOXR2 ЦНС НБ от злокачественных глиом, анапластической ганглиоглиомы и экстравентрикулярной нейроцитомы. На сегодняшний день Консорциум опубликовал 7 позиционных документов, при этом первое обновление было посвящено разъяснению использования терминов NOS и NEC (not elsewhere classified – не классифицировано в других рубриках) [12]. Обозначение NOS следует применять, когда диагнозы не имеют необходимой диагностической (например, молекулярной) информации для более конкретной классификации. Квалификатор NEC может применяться, когда есть несоответствие между гистологическими характеристиками и молекулярными результатами. В качестве альтернативы NEC можно использовать, когда диагностические тесты показывают результаты исключающие и соответствующие актуальной классификации ВОЗ и, следовательно, предполагающие новый/появляющийся тип опухоли. Согласно нынешнему определению, использование диагноза ЦНС-эмбриональная опухоль, не определенное иначе (CNS-ET NOS), должно быть зарезервировано для опухолей, морфология которых соответствует эмбриональным опухолям ЦНС, в то время как дополнительные иммуногистохимические (ИГХ) или молекулярные характеристики, которые определяют другие более конкретные диагнозы, отсутствуют [2].

Несмотря на то, что актуальный стандарт идентификации ЦНС НБ с активацией FOXR2 основан на молекулярном анализе, в качестве новых ИГХ-маркеров, позволяющих безопасно отличить ЦНС НБ от других морфологически схожих полушарных опухолей, имеющих PNET-подобный вид под микроскопом, были предложены маркеры SOX10 и ANKRD55 [3]. Анализ онтологии генов показал, что сигнатуры транскриптома ЦНС НБ с активацией FOXR2 были связаны с метаболизмом нейронов, синаптической передачей и нейроэндокринной секрецией, что подтверждает их нейрональную природу. Маркер SOX10 кодирует фактор транскрипции, необходимый для развития нервного гребня, периферической нервной системы и меланоцитов [13]. Экспрессия SOX10 обнаруживается в меланомах, эпителиальных новообразованиях, астроцитомах и олигодендроглиомах [14–16]. ANKRD55 кодирует белок домена 55 анкириновых повторов и экспрессируется в нейронах головного и спинного мозга, что предполагает его возможную роль в патогенезе рассеянного склероза [17]. Экспрессия SOX10 может быть положительной у пациентов с глиобластомой, а ANKRD55 – у больных с ETMR, но с меньшей интенсивностью. Однако сочетание

выраженной иммунопозитивности для обоих, SOX10 и ANKRD55, оказалось очень специфичным для ЦНС НБ с активацией FOXR2. Из-за редкости данного вида ЦНС НБ необходимо подтверждение предложенного диагностического алгоритма ИГХ-исследования в проспективных сериях пациентов [3].

Тенденции усиления роли молекулярной верификации опухолей ЦНС сохраняются и в последней классификации 2021 г., в том числе в отношении редких эмбриональных опухолей ЦНС (табл. 1) [18].

Таблица 1. Структурирование классификации эмбриональных опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021)

Table 1. Structuring of the classification of embryonic tumors of the CNS (WHO, 2021)

Годы Years		
2007	2016	2021
АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>
ЦНС НБ <i>CNS NB</i>	ЦНС НБ <i>CNS NB</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB FOXR2 activated</i>
Эпендимобластома <i>Ependymoblastoma</i>	С19МС/ЕТМР, NOS	ЕТМР
ПНЭО-ЦНС <i>CNS Primitive neuroectodermal tumour (CNS PNET)</i>	Эмбриональная опу- холь ЦНС, NOS/с рабдоидными харак- теристиками <i>CNS embryonal tumour, NOS/ with rhabdoid characteristics</i>	Эмбриональная опухоль ЦНС <i>CNS embryonal tumour</i>
Ганглионейробластома ЦНС <i>ganglioneuroblastoma CNS</i>	Ганглионейробластома ЦНС <i>ganglioneuroblastoma CNS</i>	Нейроэпителиаль- ная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR <i>High-grade CNS neuroepithelial tumor with BCOR alteration</i>
Медуллоэпителиома <i>Medulloepithelioma</i>	Медуллоэпителиома <i>Medulloepithelioma</i>	ЕТМР
—	—	Крибриформная нейроэпителиальная опухоль <i>Cribiform neuroepithelial tumour</i>

Исторически сложилось так, что больных с ПНЭО-ЦНС/эмбриональными опухолями ЦНС (NOS) в основном лечили по аналогии с пациентами с МБ высокого риска, и несколько проспективных клинических исследований часто также включали пациентов с пинеобластомой. У детей старшего возраста использовались комбинированные режимы интенсивной химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ). Однако после выявления молекулярной гетерогенности гистологически диагностированных ПНЭО-ЦНС, ранее опубликованные данные о лечении и исходах пациентов с ПНЭО-ЦНС следует рассматривать с осторожностью. Действительно, ретроспективная молекулярная оценка опухолей из когорты пациентов с ПНЭО-ЦНС, прошедших проспективное лечение, выявила высокий уровень глиом высокой степени злокачественности с плохим прогнозом, что привело к повышению выживаемости больных с молекуляр-

но подтвержденными эмбриональными опухолями ЦНС, хотя и в этой группе все еще присутствует высокий уровень неоднородности результатов. Так стало понятно, что, например, пациенты с идентифицированной ЦНС НБ с активацией FOXR2 имеют хорошие показатели выживаемости при условии адекватного выполнения протокольного лечения [9, 10].

Европейским обществом детских онкологов в рамках рабочей группы SIOP-E проводится ретроспективное многоцентровое исследование по молекулярному референсу опухолей, которые регионально были диагностированы как ПНЭО-ЦНС. Параллельно были собраны и проанализированы клинические данные. Всего участвовало 20 национальных групп или отдельных учреждений, которые предоставили исходный материал. Данные обрабатывались анонимно или по ссылке в соответствии с первоначальным согласием пациентов и юридическими требованиями участвующих учреждений. Исследование было оценено и одобрено местным советом по этике координирующего учреждения, а также местными или национальными советами по этике участвующих групп, где это требовалось. Частично эти результаты были опубликованы ранее [9, 10]. В настоящее время идет окончательный анализ данного глобального международного исследования. Всего в нем были оценены образцы опухолей 307 пациентов с гистологически установленным диагнозом ПНЭО-ЦНС, а также проведена молекулярная переоценка с помощью методики метилирования ДНК. В рамках этого исследования, а также при рекомендации морфологов НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева образцы тканей 17 пациентов также исследовались в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела neuropathology Института патологии – профессор А. von Deimling) с помощью методики метилирования ДНК.

Среди обследованных пациентов нашей группы у 7 была идентифицирована ЦНС НБ с активацией FOXR2. В табл. 2 представлены клинико-рентгенологические характеристики, практика лечебных подходов, а также выживаемость пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2.

В нашей когорте все пациенты были старше 5 лет. Максимальный возраст на момент первичной диагностики составил 11 лет.

У всех больных опухоль локализовалась строго супратенториально в височно-лобных долях головного мозга. При локализации процесса в лобных областях опухоль занимала довольно большую площадь, распространяясь на другие супратенториальные отделы головного мозга. Опухоли височной области выглядели локализованными в пределах одной области головного мозга.

Всем пациентам было выполнено удаление опухоли. Объем резекции был радикальным (тотальным или субтотальным).

При скрининговом дообследовании (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2

Table 2. Characteristics of patients with CNS NB with FOXR2-activation

Показатель <i>Parameter</i>	№ пациента <i>Patient number</i>						
	1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы <i>Age, years</i>	5	5	11	5	11	6	7
Гистология <i>Hystology</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	АЭ <i>AE</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>
Генетика <i>Genetics</i>	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2
Локализация <i>Localisation</i>	Л <i>FR</i>	Л <i>FR</i>	В <i>TR</i>	Л <i>FR</i>	В <i>TR</i>	ЛТО <i>FP</i>	Л <i>FR</i>
М-стадия <i>M-stage</i>	M3	M0	M0	M0	M0	M0	M0
Объем резекции <i>Volume of resection</i>	СТ <i>SR</i>	СТ <i>SR</i>	Т <i>TR</i>	СТ <i>SR</i>	СТ <i>SR</i>	Т <i>TR</i>	Т <i>TR</i>
Объем ЛТ/дозы, Гр <i>Volume of RT/doses, Gy</i>	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 35,2 + 54	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 23,4 + 54	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 68	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 68	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 35,2 + 55	Локально <i>Local</i> 55	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 60
Полихимиотерапия (ПХТ) <i>Polychemotherapy</i>	СКК + 4 цикла пПХТ <i>SKK + 4</i> <i>cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	–	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>
Ответ <i>Response</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>
ВБП, мес <i>PFS, months</i>	28	72	20	74	36	11	47
ОВ, мес <i>OS, months</i>	28	72	20	74	36	30	47
Статус <i>Status actual</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Умер, ПБ <i>DODP</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

Примечание. АЭ – анапластическая эпендимома; Л – лобная область; В – височная область; ЛТО – лобно-теменная область; СТ – субтотальная резекция; Т – тотальная резекция; КСО – крианоспинальное облучение; СКК – ПХТ (элементы винкристин/циклофосфан + винкристин/метотрексат N2 + карбоплатин/этопозид); пПХТ – поддерживающая ПХТ; ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ПБ – прогрессирование болезни.

Note. AE – anaplastic ependymoma; FR – frontal region; TR – temporal region; FP – fronto-parietal region; SR – subtotal resection; TR – total resection; CSI – craniospinal irradiation; SKK – ChT (elements vincristine/cyclophosphamide + vincristine/methotrexate N2 + carboplatin/etoposide); MChT – maintenance chemotherapy; CR – complete response; PFS – progression free survival; OS – overall survival; DODP – died of disease progression.

мозга без/с контрастным усилением и цитология люмбального ликвора на 10–14-й дни после операции) для оценки стадии опухолевого процесса только у 1 пациента выявлена М3-стадия (метастазирование по оболочкам спинного мозга). У остальных 6 детей была зарегистрирована М0-стадия (без признаков метастазирования по структурам ЦНС и без опухолевых клеток в ликворе).

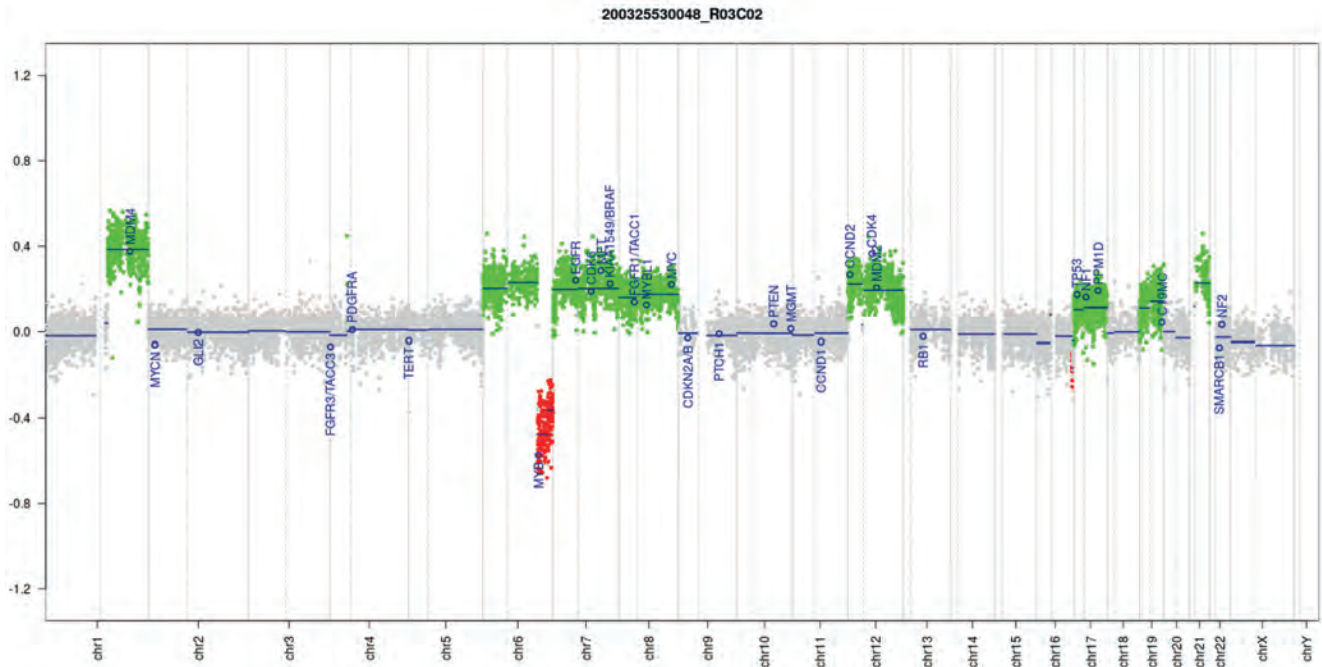
Всем пациентам был установлен гистологический диагноз в соответствии с действующими на тот момент классификациями ВОЗ 2007 г. и 2016 г. – ЦНС-ПНЭО или ЦНС НБ. Все опухоли имели эмбрионально-подобную морфологию с нейробластоподобными розетками и псевдорозетками, встречались очаги миксоидной дегенерации и микроваскулярная пролиферация, опухолевые клетки также демонстрировали выраженную иммуноэкспрессию Olig2 и SOX10. Одному пациенту (№ 6, см. табл. 2) первично был установлен диагноз АЭ, который впоследствии после дообследования был изменен на ЦНС-ПНЭО.

При оценке молекулярной принадлежности опухолей к ЦНС НБ с активацией FOXR2 у наших пациентов профили опухолей показали добавку хромосомы 1q во всех образцах. Другие хромосомные добавки

или потери – добавки 3q, 8p, 8q, 17q и потери 3p, 6q, 10q и 16q, что сообщалось ранее в международных публикациях для этих опухолей (рис. 4).

В соответствии с первично установленным гистологическим диагнозом, объемом резекции и распространенностью опухолевого процесса всем пациентам после операции на 2-м этапе лечения проводилась химиолучевая терапия. Объем лечения также зависел от использованного и адаптированного в России актуального протокола (НИТ 2000/2014).

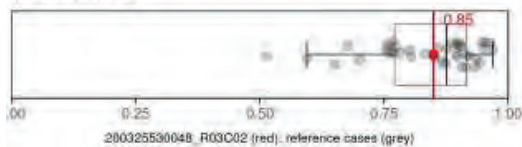
Всем пациентам проведено КСО в дозе 23–36 Гр с бустом на ложе опухоли в дозе 54–68 Гр. Один больной с первоначально верифицированным диагнозом АЭ получил только локальную ЛТ на ложе удаленной опухоли в дозе 55 Гр без ПХТ. В последующем (через 11 мес) у него был констатирован метастатический рецидив по оболочкам головного и спинного мозга и летальный исход от прогрессирования заболевания через 30 мес от момента постановки диагноза. Пациенту с М3-стадией на 1-м этапе проведена ПХТ по схеме СКК с последующей ЛТ. Остальным больным пПХТ проводилась после ЛТ. У всех пациентов был достигнут ПО на лечение. На момент анализа ремиссия у 6 больных составляет от 20 до 74 мес наблюдения.



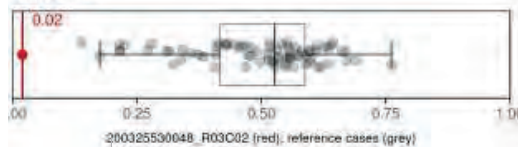
Brain Tumor methylation classifier (v11b4)

Matching methylation groups (MTGs):

CNS NB, FOXR2



DMG, K27



Score	calibrated	quality	Methylation group (MTG)
0,85	1,00	OK	methylation class CNS neuroblastoma with FOXR2 activation

Matching methylation group descriptions:

- The methylation class "CNS neuroblastoma with FOXR2 activation" typically displays embryonal histology and a small-cell phenotype. All tumors have a supratentorial location; median age is 6 years (range 2 to 16). Gain of chromosome 1q (>80%) and focal or total loss of 16q (>60%) are characteristic copy-number alterations. Molecularly, these tumors show activation of transcription factor FOXR2 by various structural rearrangements.

The classifier covers 82 intracranial/intraspinal tumors and 9 normal brain/reactive methylation groups comprising the majority of known brain tumor classes.

Report from Lab Pathomorphology of DKFZ, Germany

Рис. 4. Профиль ЦНС НБ FOXR2 (методика ДНК-метилирования)

Fig. 4. CNS profile of FOXR2 NB (DNA methylation technique)

Заключение

Супратенториальные ПНЭО-подобные опухоли ЦНС, к которым относится редкий новый гистомолекулярный вариант опухолей «ЦНС НБ с активацией FOXR2», представляют собой высококачественные новообразования, требующие немедленного адекватного противоопухолевого лечения и вызывающие значительные диагностические трудности из-за редкости таких опухолей в общей популяции относительно недавнего появления идентифицированных молекулярных подгрупп и отсутствия широкого доступа к технологиям молекулярной диагностики. Дифференциальная диагностика опухолей ЦНС у детей представляет определенные сложности как для морфолога/молекулярного генетика, так и для детского онколога, которому на основании заключения этих специалистов необходимо назначать лечение. Поэто-

му часто недостаточно единоличного мнения одного специалиста и возникает необходимость в совместных обсуждениях, референсе различных исследований (МРТ с оценкой опухоли до оперативного удаления и после, распространенности опухолевого процесса, гистологических, ИГХ и молекулярных данных) прежде, чем принять правильное решение о показанном лечении.

При возникновении подозрения на ЦНС НБ с активацией FOXR2 необходимо помнить, что это строго супратенториальные опухоли с полушарными локализациями. При МРТ они чаще всего выглядят как кистозно-солидные или гомогенно солидные образования. Возраст пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2 более старший, чем при эмбриональных опухолях с многорядными розетками. ЦНС НБ с активацией FOXR2 имеют потенциал метастазиро-

вать по другим структурам ЦНС, как и любая другая эмбриональная опухоль ЦНС. Однако в нашей когорте пациентов только 1 из 7 имел М3-стадию в дебюте заболевания, у 2-го пациента возник метастатический рецидив после завершения неадекватного характеру опухоли лечения (первично была верифицирована АЭ, в связи с чем проведена лишь локальная ЛТ на ложе удаленной опухоли и не было выполнено профилактическое КСО, как это было сделано во всех остальных случаях). Поэтому для ЦНС НБ с активацией FOXR2 принципиально важно проводить такое же лечение, как для всех эмбриональных опухолей, таких как МБ, с выполнением профилактического КСО (даже при отсутствии метастазов) с бустами на ложе опухоли и метастазы при их наличии на момент облучения. Только при выполнении всего объема протокольного лечения исходы терапии благоприятны и долговременны, о чем свидетельствуют наши результаты и предварительные результаты совместного крупного международного исследования (ВБП/ОВ – 69/80–100 %). На наш взгляд, решения о необходимости в деэскалации терапии у таких пациентов возможны только в условиях проспективных клинических исследований.

Для принятия лечебного решения при супратенториальной локализации любой полушарной опухоли ЦНС у ребенка старше 3–5 лет необходимо исключить наличие у него ЦНС НБ с активацией FOXR2. Неоспоримое значение именно в отношении этих опухолей имеет дифференциальная диагностика с использованием современных биомаркеров, встречающихся в различных супратенториальных ПНЭО-подобных

мелкоклеточных опухолях. В международной научно-клинической практике стандартом считается технология метилирования ДНК. В последней публикации для дифференциальной диагностики ЦНС НБ с активацией FOXR2 была также применена технология NanoString [21]. Технология метилирования ДНК на сегодняшний момент доступна и в России – в патологоанатомическом отделении НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко [22]. С помощью этой методики можно легко и быстро определять молекулярные группы МБ, глиобластом, эпендимом и других эмбриональных опухолей ЦНС. Она считается наиболее достоверной и эффективной для диагностики опухолей ЦНС. В результате сканирования специально подготовленных образцов ДНК появляется информация о профиле метилирования 850 тыс. CpG-динуклеотидов, которые загружаются в постоянно обновляющийся и находящийся в свободном доступе электронный классификатор на сайте German Cancer Research Center (<https://www.moleculareuropathology.org/mnp>) и сравниваются с данными метилирования 2800 различных видов референсных образцов опухолей ЦНС, имеющих характерные профили метилирования. В результате мы получаем не только гистологический, но и интегрированный гистомолекулярный диагноз, а также вычисленное характерное изменение копийности (добавки, амплификации и делеции хромосом) и статус метилирования гена *MGMT*. Но пока этот метод не стал стандартом в нашей стране и не вошел в государственные тарифы финансирования.

В связи с этим мы предлагаем возможную панель биомаркеров, которая позволит дифференцировать

Таблица 3. Биомаркеры, полезные для дифференциации мелкоклеточных ПНЭО-подобных опухолей ЦНС у детей

Table 3. Biomarkers useful for differentiating small cell PNET-like CNS tumors in children

ИГХ-маркер/молекулярный ИНС biomarker/molecular	Метод исследования Research method	Ассоциированная опухоль Associated tumor
C19MC-амплификация или LIN28A-экспрессия <i>C19MC amplification/LIN28A expression</i>	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH)/ИГХ <i>FISH/IHC</i>	ETMR C19MC
SMARCB1 (INI1)/SMARCSB4 (BRG1) Потеря* <i>Loss*</i>	Секвенирование по Сэнгеру/FISH <i>Sanger sequencing/FISH</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/rhabdoid tumour</i>
Мутации H3 K27M и G34 <i>Mutations H3 K27M и G34</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Глиобластома «детский» тип <i>Glioblastoma "child" type</i>
Химерный транскрипт C11orf95 (ex2)-RELA (ex2) или экспрессия L1CAM <i>Chimeric transcript C11orf95 (ex2)-RELA (ex2) or L1CAM expression</i>	PCR-RT/IHC	Эпендимома супратенториальная <i>Ependymoma supratentorial</i>
Мутации IDH1 или IDH2 <i>IDH1 or IDH2 mutations</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Глиобластома «взрослый» тип <i>Glioblastoma "adult" type</i>
Мутация DICER1 <i>DICER1 mutation</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Эмбриональная опухоль с многорозетками DICER1 (DICER1-синдром) <i>Embryonal tumour with multilayered roseáas DICER1</i>
Добавка 1q (94–100 %), потеря 16q (56–70 %), добавка 17q (62%), активация FOXR2 за счет его перестройки, коэкспрессия OLIG2 и синаптофизина <i>Addition of 1q (94–100 %), loss of 16q (56–70 %), addition of 17q (62 %), activation of FOXR2 due to its rearrangement, co-expression of OLIG2 and synaptophysin</i>	Метилирование ДНК/FISH/ИГХ <i>DNA methylation/FISH/IHC</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB with FOXR2-activation</i>
Комбинированная экспрессия SOX10 и ANKRD55 <i>Combined expression of SOX10 and ANKRD55</i>	ИГХ <i>IHC</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB with FOXR2-activation</i>

Примечание.* – только 70 % пациентов с АТРО имеют SMARCB1 (INI1); PCR-RT – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени; IDH – изоцитратдегидрогеназа.

Note.* – only 70 % of ATRO patients have SMARCB1 (INI1); PCR-RT – real-time polymerase chain reaction; IDH – isocitrate dehydrogenase.

ПНЭО-подобные мелкоклеточные опухоли ЦНС у детей (табл. 3). Данная панель позволит идентифицировать эмбриональную опухоль ЦНС НБ с активацией FOXR2 от других мелкоклеточных опухолей, встречающихся у детей супратенториально, и выработать максимально адекватную стратегию ведения таких пациентов. К сожалению, не все возможности на сегодняшний день широко доступны в России, но тем не менее нам кажется важным представить акту-

альную ситуацию, сложившуюся в международном профессиональном нейроонкологическом сообществе.

Таким образом, с учетом благоприятных долгосрочных результатов при условии четкого выполнения протокола лечения у пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2 необходимо уделять большое внимание четкой дифференциальной диагностике таких опухолей с помощью современных биомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1–iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (eds.). WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016. 408 p.
- Korshunov A., Okonechnikov K., Schmitt-Hoffner F., Ryzhova M., Sahm F., Stichel D., Schrimpf D., Reuss D.E., Sievers P., Suwala A.K., Kumirova E., Zheludkova O., Golanov A., Jones D.T.W., Pfister S.M., Kool M., von Deimling A. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):20. doi: 10.1186/s40478-021-01118-5.
- Bhimani A.D., Ryoo J.S., Reddy A.K., Denyer S., McGuire L.S., Alonso M., Mehta A.I. Differentiation of outcomes by treatment regimen and histology in central nervous system primary embryonal tumors. *World Neurosurg.* 2020;141:e289–e306. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.103.
- Bianchi F., Tamburrini G., Gessi M., Frassanito P., Massimi L., Caldarelli M. Central nervous system (CNS) neuroblastoma. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(5):817–23. doi: 10.1007/s00381-018-3764-3.
- Rorke L.B., Trojanowski J.Q., Lee V.M., Zimmerman R.A., Sutton L.N., Biegel J.A., Goldwein J.W., Packer R.J. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Brain Pathol.* 1997;7(2):765–84. doi: 10.1111/j.1750-3639.1997.tb01063.x.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060–72. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.015.
- Hoff K.V.H., Hansford J.R., Robinson G., Hwang E., Leary S., Pizer B. PNR-33. Molecular re-evaluation of institutionally diagnosed CNS-PNETs: clinical consequences of confined diagnostic groups. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl 3):iii13.2–iii13.3. doi: 10.1093/neuonc/now067.28.
- Hoff K.V.H., Haberler C., Robinson G., Sumerauer D., Cho J., Mynarek M. EMBR-15. Diagnostic re-evaluation and pooled clinical data analysis of patients with previous diagnosis of CNS-PNET. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_2):i72–i72. doi: 10.1093/neuonc/now059.199.
- Louis D.N., Wesseling P., Aldape K., Brat D.J., Capper D., Cree I.A. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844–56. doi: 10.1111/bpa.12832.
- Louis D.N., Wesseling P., Paulus W., Giannini C., Batchelor T.T., Cairncross J.G. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481–4. doi: 10.1007/s00401-018-1808-0.
- Miettinen M., McCue P.A., Sarlomo-Rikala M., Biernat W., Czapiewski P., Koczczyński J. Sox10 – a marker for not only schwannian and melanocytic neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue: a systematic analysis of 5134 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):826–35. doi: 10.1097/PAS.0000000000000398.
- Bannykh S.I., Stolt C.C., Kim J., Perry A., Wegner M. Oligodendroglial-specific transcriptional factor SOX10 is ubiquitously expressed in human gliomas. *J Neurooncol.* 2006;76(2):115–27. doi: 10.1007/s11060-005-5533-x.
- Kleinschmidt-DeMasters B.K., Donson A.M., Richmond A.M., Pekmezci M., Tihan T., Foreman N.K. SOX10 distinguishes pilocytic and pilomyxoid astrocytomas from ependymomas but shows no differences in expression level in ependymomas from infants versus older children or among molecular subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(4):295–8. doi: 10.1093/jnen/nlw010.
- Kordes U., Hugel C. Expression of SOX9 and SOX10 in central neuroepithelial tumor. *J Neurooncol.* 2006;80(2):151–5. doi: 10.1007/s11060-006-9180-7.
- James T., Lindén M., Morikawa H., Fernandes S.J., Ruhrmann S., Huss M. Impact of genetic risk loci for multiple sclerosis on expression of proximal genes in patients. *Hum Mol Genet.* 2018;27(5):912–28. doi: 10.1093/hmg/ddy001.
- Rushing E.J. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. Memo, 2021. doi: 10.1007/s12254-021-00680-x.
- Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schrimpf D., Sturm D. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469–74. doi: 10.1038/nature26000.
- Capper D., Stichel D., Sahm F., Jones D.T.W., Schrimpf D., Sill M. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y.
- Łastowska M., Trubicka J., Sobocińska A., Wojtas B., Niemira M., Szalkowska A. Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):105. doi: 10.1186/s40478-020-00984-9.
- Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Старовойтов Д.В., Котельникова А.О., Галстян С.А., Оконечников К.В. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2021;85(6):92–5. doi: 10.17116/neiro20218506192. [Ryzhova M.V., Telysheva E.N., Shaikhaev E.G., Starovoitov D.V., Kotelnikova A.O., Galstyan S.A., Okonechnikov K.V. Current diagnostic methods in molecular classification of brain tumors at the Burdenko Neurosurgical Center. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko' Journal of Neurosurgery.* 2021;85(6):98–101. (In Russ.).]

Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России

Н.П. Котлукова^{1, 2}, Т.С. Бельшева³, Л.И. Шац^{4, 5}, В.А. Фоченкова⁵, Э.Д. Чавпецова⁶, М.Б. Белогурова⁷, Ю.К. Тошина⁷, Ю.В. Диникина⁷, И.Н. Нурмеев^{8, 9}, А.С. Серегин^{10, 11}, А.А. Мыльников¹², И.А. Мыльников¹², С.М. Сокурова¹³, О.А. Монахова¹³, А.А. Ивченко¹⁴, Л.В. Живова¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

⁶СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

¹⁰ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

¹¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина»; Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

¹²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

¹³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123242, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15;

¹⁴ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

¹⁵ГБУ «Ростовская областная клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

Контактные данные: Наталья Павловна Котлукова natali130@yandex.ru

Введение. Инфантильные гемангиомы (ИГ) – наиболее часто встречающиеся доброкачественные сосудистые новообразования детей первого года жизни и являющиеся междисциплинарной проблемой врачей-неонатологов, педиатров, детских кардиологов, онкологов, детских хирургов, дерматологов. В зависимости от возраста ребенка, фазы патологического процесса, размера и локализации ИГ тактика ведения таких детей может быть консервативной (медикаментозная терапия) или инвазивной (лазерная терапия, хирургические методы). Для коррекции и минимизации остаточных явлений в результате самопроизвольной инволюции и после завершения медикаментозного лечения хорошо себя зарекомендовала лазеротерапия импульсным лазером на красителе.

Цель настоящей работы – провести анализ опыта применения препарата Гемангиол® (раствор для перорального приема) для лечения детей с ИГ, полученного в 10 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 6 городов России.

Материалы и методы. Лечение препаратом Гемангиол® проводилось в 6 городах России на базе 10 ЛПУ (ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, ГБУЗ КНнЦСВМП(о) (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГБУ РОКБ (г. Ростов-на-Дону), ГБУЗ «КДКБ» (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (г. Самара), ГАУЗ ДРКБ Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)) в отделениях детской кардиологии, хирургии, онкологии, педиатрии с января 2020 г. по декабрь 2021 г. Терапию препаратом Гемангиол® получали 49 детей с ИГ не менее 3 мес. До начала лечения пациентам измерялись частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, выполнялись общий и биохимический анализы крови, проводились электрокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) ИГ. По показаниям выполнялись УЗИ печени и щитовидной железы с определением параметров тиреоидного статуса. До старта терапии и в ходе динамического наблюдения на фоне лечения выполнялась фотодокументация. При отсутствии противопоказаний к лечению назначался Гемангиол®. В течение 6-месячного курса лечения препаратом Гемангиол® оценивалась его эффективность по результатам клинического осмотра и на основании фотографий. Контролировалось появление возможных нежелательных реакций (НР).

Результаты. У 33 (67,3 %) детей с ИГ терапия препаратом Гемангиол® была завершена в течение 6 мес. Эффект от лечения в виде выраженного регресса сосудистого образования достигнут у 25 (75,8 %) из 33 пациентов. У 16 (32,7 %) из 49 детей лечение препаратом Гемангиол® было продолжено свыше 6 мес. Первые симптомы улучшения отмечались от 2-го до 10-го дня от начала приема препарата Гемангиол® у 45 пациентов, что составило 91,8 %. Ребаунд-синдром (рецидив ИГ) выявлен у 2 (6,0 %) из

33 детей, завершивших терапию. НР транзиторного характера (урезание ЧСС, повышенная возбудимость, вялость) на фоне терапии препаратом Гемангиол® отмечались у 8 (16,3 %) детей. Длительность терапии препаратом Гемангиол® зависела от распространенности, глубины поражения ИГ, а также от наличия недоношенности у ребенка с ИГ ($r = 0,533$, $p < 0,05$). Успешное лазерное лечение импульсным лазером на красителе после завершения системной терапии Гемангиолом® прошли 5 детей в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заключение. Результаты применения препарата Гемангиол® в качестве современного средства системной фармакотерапии ИГ в 10 ППУ 6 городов России продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, клинические рекомендации, пропранолол, лечение, β -блокатор, Гемангиол®, лазерное лечение

Для цитирования: Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Шац Л.И., Фоченкова В.А., Чавпецова Э.Д., Белогурова М.Б., Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Нурмеев И.Н., Серегин А.С., Мыльников А.А., Мыльников И.А., Сокурова С.М., Монахова О.А., Ивченко А.А., Живова Л.В. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):22–8.

Информация об авторах

Н.П. Котлукова: д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель Центра компетенций по лечению младенческих гемангиом ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, e-mail: natali130@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

Л.И. Шац: врач-детский онколог, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, врач-детский онколог, гематолог СПб КНПЦСВМП(о); e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

В.А. Фоченкова: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Э.Д. Чавпецова: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии ГКБ № 31, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Ю.К. Тошина: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова; e-mail: yuliyatoshina@ya.ru

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

И.Н. Нурмеев: д.м.н., ассистент кафедры детской хирургии КазГМУ, врач-детский сосудистый хирург, хирург ДРКБ,

e-mail: ildar.nurmeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1023-1158>

А.С. Серегин: к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста СамГМУ, врач-детский челюстно-лицевой хирург, детский стоматолог, заведующий отделением СОКБ им. В.Д. Середавина, e-mail: as.seregin@sokb.ru

А.А. Мыльников: к.м.н., врач-детский хирург РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: angio.doctor@mail.ru

И.А. Мыльников: врач-ординатор РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ioann@yandex.ru

С.М. Сокурова: врач-неонатолог, педиатр отделения патологии новорожденных и детей грудного возраста ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, e-mail: lana.sokurova@bk.ru

О.А. Монахова: врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и детей грудного возраста ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, главный внештатный специалист неонатолог СЗАО г. Москвы, e-mail: oksanamom@mail.ru

А.А. Ивченко: к.м.н., врач-детский челюстно-лицевой хирург хирургического отделения № 1 КДКБ, e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

Л.В. Живова: врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения № 1 для детей РОКБ, главный внештатный детский специалист кардиолог Минздрава Ростовской области, e-mail: Atp64@mail.ru

Вклад авторов

Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и инструментальных данных, написание статьи, подготовка списка литературы, составление резюме, окончательное одобрение рукописи

Л.И. Шац, В.А. Фоченкова, Э.Д. Чавпецова, М.Б. Белогурова, Ю.К. Тошина, Ю.В. Диникина, И.Н. Нурмеев, А.С. Серегин, А.А. Мыльников, И.А. Мыльников, С.М. Сокурова, О.А. Монахова, А.А. Ивченко, Л.В. Живова: сбор клинических и инструментальных данных

Possibilities of medical treatment of infantile hemangiomas in Russia

N.P. Kotlukova^{1, 2}, T.S. Belysheva³, L.I. Shats^{4, 5}, V.A. Fochenkova⁵, E.D. Chavpetsova⁶, M.B. Belogurova⁷, Yu.K. Toshina⁷, Yu.V. Dinikina⁷, I.N. Nurmeev^{8, 9}, A.S. Seregin^{10, 11}, A.A. Mylnikov¹², I.A. Mylnikov¹², S.M. Sokurova¹³, O.A. Monakhova¹³, A.A. Ivchenko¹⁴, L.V. Zhivova¹⁵

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ²Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva of Moscow City Health Department; 28 Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; ⁵Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ⁶City Clinical Hospital No 31; 3 Prosp. Dinamo, S.-Petersburg, 197110, Russia; ⁷Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; ⁹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; ¹⁰Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; ¹¹Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159 Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; ¹²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ¹³Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123242, Russia;

¹⁴Stavropol Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ¹⁵Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Introduction. Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumor of children of the first year and are an interdisciplinary problem of neonatologists, pediatricians, pediatric cardiologists, oncologists, pediatric surgeons, dermatologists. Depending on the age of child, phase of pathological process, size, and localization of the IH, the management tactics of such children can be conservative (pharmaceuticals therapy) or invasive (laser therapy, surgical methods). Laser therapy with a pulsed dye laser has proven itself well to correct and minimize residual phenomena because of spontaneous involution and after the completion of pharmaceuticals treatment.

The purpose of the study is to analyze the experience of using Hemangiol[®] (oral solution) for the treatment of children with IH, obtained in 10 medical hospitals in 6 cities of Russia.

Materials and methods. Treatment with Hemangiol[®] was carried out in 6 cities of Russia on the basis of 10 medical hospitals (Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow), Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow), Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) (S.-Petersburg), Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg), Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don), Stavropol Regional Children's Clinical Hospital (Stavropol), Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan) in the Departments of Pediatric Cardiology, Surgery, Oncology, Pediatrics from January 2020 to December 2021. Therapy with Hemangiol[®] was received by 49 children with IH for at least 3 months. Before the start of treatment, the patients' heart rate and blood pressure were measured, general and biochemical blood tests were performed, electrocardiography and ultrasound IH were performed. According to the indications, ultrasound of the liver and thyroid gland was performed to determine the parameters of the thyroid status. Before the start of therapy and during dynamic observation, photo documentation was performed against the background of treatment. In the absence of contraindications to treatment, Hemangiol[®] was prescribed. During a six-month course of treatment with Hemangiol[®], effectiveness was evaluated based on the results of a clinical examination and based on photographs. The appearance of possible adverse reactions was monitored.

Results. In 33 (67.3 %) children with IH, therapy with Hemangiol[®] was completed within 6 months. The effect of treatment in the form of a pronounced regression of vascular tumor was achieved in 25 (75.8 %) of 33 patients. In 16 (32.7 %) of 49 children, treatment with Hemangiol[®] was continued for more than 6 months. The first symptoms of improvement were observed from the second to 10 days after the start of Hemangiol[®] therapy in 45 patients, which was (91.8 %). Rebound syndrome (recurrence of IH) was detected in 2 (6.0 %) of 33 children who completed therapy. Transit adverse reactions (decreased heart rate, increased excitability, lethargy) on therapy of Hemangiol[®] were observed in 8 (16.3 %) children. The duration of therapy with Hemangiol[®] depended on the prevalence, the depth of the IH lesion, as well as on the presence of prematurity in a child with IH ($r = 0.533$, $p < 0.05$). Successful laser treatment with a pulsed laser on a dye after the completion of systemic Hemangiol[®] therapy, were on 5 children of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Conclusion. The results of the using of Hemangiol[®] as a modern means of systemic pharmacotherapy of IH therapy in 10 medical hospitals in 6 cities of Russia have demonstrated its high efficiency and safety.

Key words: infantile hemangioma, clinical guidelines, propranolol, treatment, β -blocker, Hemangiol[®], laser treatment

For citation: Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Shats L.I., Fochenkova V.A., Chavpetsova E.D., Belogurova M.B., Toshina Yu.K., Dinikina Yu.V., Nurmeev I.N., Seregin A.S., Mylnikov A.A., Mylnikov I.A., Sokurova S.M., Monakhova O.A., Ivchenko A.A., Zhivova L.V. Possibilities of medical treatment of infantile hemangiomas in Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):22–8.

Information about the authors

N.P. Kotlukova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolina at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Competence Center for the Treatment of Infantile Hemangiomas of the Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department, e-mail: natali130@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN code 2645-4049

L.I. Shats: Pediatric Oncologist, Assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist, Hematologist of Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

V.A. Fochenkova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

E.D. Chavpetsova: Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the City Clinical Hospital No. 31, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Yu.K. Toshina: 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: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

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

I.N. Nurmeev: Dr. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery at Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Pediatric Vascular Surgeon, Surgeon of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: ildar.nurmeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1023-1158>

A.S. Seregin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry of Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Pediatric Maxillofacial Surgeon, Pediatric Dentist, Head of the Department of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; e-mail: as.seregin@sokb.ru

A.A. Mylnikov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: angio.doctor@mail.ru

I.A. Mylnikov: Resident Doctor at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: loann@yandex.ru

S.M. Sokurova: Neonatologist, Pediatrician of the Department of Pathology of Newborns and Infants at Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, e-mail: lana.sokurova@bk.ru

O.A. Monakhova: Neonatologist, Head of the Department of Pathology of Newborns and Infants at Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, Chief Freelance Specialist Neonatologist of North-West Administrative District of Moscow, e-mail: oksanamon@mail.ru

A.A. Ivchenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Maxillofacial Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

L.V. Zhivova: Pediatric Cardiologist of the Cardiac Surgery Department No. 1 for Children of Rostov Regional Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Cardiologist of the Ministry of Health of the Rostov Region, e-mail: Arp64@mail.ru

Authors' contribution

N.P. Kotlukova, T.S. Belysheva: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and instrumental data, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume final approval of the manuscript

L.I. Shais, V.A. Fochenkova, E.D. Chavpetsova, M.B. Belogurova, Yu.K. Toshina, Yu.V. Dinikina, I.N. Nurmeev, A.S. Seregin, A.A. Mylnikov, I.A. Mylnikov, S.M. Sokurova, O.A. Monakhova, A.A. Ivchenko, L.V. Zhivova: collection of clinical and instrumental data

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

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ), представляющие собой доброкачественные сосудистые новообразования, диагностируются у 5–10 % младенцев [1] и являются междисциплинарной проблемой, находясь на стыке разных специальностей: неонатологии, педиатрии, детской кардиологии, онкологии, детской хирургии и дерматологии. Появление первых симптомов в неонатальном периоде, недостаточность специальных знаний у специалистов, подчас отсутствие единства взглядов определяют актуальность и сложность данной проблемы для специалистов разного профиля.

ИГ характеризуются разнообразием локализаций, количества, форм, глубины поражения, возможностью развития осложнений, а также четко выраженной цикличностью развития с появления первых незначительных симптомов после рождения с последующим бурным и быстрым ростом ИГ в фазу пролиферации, переходящим в фазу остановки роста и медленным спонтанным разрешением, которое может занимать годы жизни ребенка. Группу риска по развитию ИГ составляют пациенты женского пола с недоношенностью, с отягощенным по ИГ семейным анамнезом [2]. До 60 % ИГ локализуются в челюстно-лицевой области [2, 3]. При критической локализации патологического процесса на лице, в области околоушных желез, параорбитальной области, в аногенитальной зоне, области гортани, пояснично-крестцовой зоне, трущихся поверхностей на коже, при осложненном течении (изъязвление, кровотечение, инфицирование), при отсутствии вовремя назначенной адекватной терапии ИГ могут представлять угрозу для жизни ребенка, а также приводить к серьезным функциональным нарушениям и косметическим дефектам. Множественные ИГ на коже, сегментарные ИГ в области лица, ИГ в пояснично-крестцовой области часто входят в состав PHACE- и LUMBAR-синдромов,

ассоциируясь с другими висцеральными и сосудистыми аномалиями (врожденные пороки сердца, мультифокальный гемангиоматоз печени, спинномозговая грыжа, гипотиреоз, аномалии сосудов головного мозга и др.), они способны стать причиной развития критических состояний (ранний инсульт, сердечная недостаточность, легочная гипертензия и др.) [2]. В 30 % случаев ИГ регрессируют без последствий, но чаще в исходе патологического процесса формируются резидуальные явления в виде фиброзно-жировых изменений, атрофических рубцов, симптома «дряблой кожи», телеангиэктазий [4]. В зависимости от возраста ребенка, фазы патологического процесса, размера и локализации ИГ тактика ведения пациента может быть различной: консервативной (медикаментозная терапия) или инвазивной (лазерная терапия, хирургические методы). Одиночные поверхностные ИГ подвергаются самопроизвольной инволюции в более короткие сроки по сравнению с глубокими ИГ и, как правило, не требуют каких-либо вмешательств. Незамедлительного лечения требуют ИГ, представляющие опасность для жизни, сопровождающиеся функциональными нарушениями, риском амблиопии, симптомами дыхательной и сердечной недостаточности, осложненные изъязвлениями и кровотечениями с риском формирования косметических дефектов [2, 3].

В связи со случайным открытием в 2008 г. в Европе эффекта неселективного β-адреноблокатора пропранолола самым распространенным консервативным методом лечения ИГ во всем мире стала медикаментозная терапия данным препаратом. В 2014 г. в мире и в 2015 г. в России для лечения пролиферирующих ИГ, требующих системной терапии, был зарегистрирован препарат Гемангиол® (МНН: пропранолол) в форме раствора для приема внутрь. Лечение Гемангиолом® стало новым стандартом терапии ИГ как в России, так и в мире. Для коррекции остаточных явлений

в результате самопроизвольной инволюции и после завершения медикаментозного лечения применяется лазеротерапия импульсным лазером на красителе (ИЛК), что позволяет минимизировать возможные остаточные изменения в виде поверхностных телеангиэктазий и локальной эритемы. О возможностях эффективного комбинированного лечения (системная фармакотерапия + лазерное лечение) обширных осложненных ИГ различной локализации свидетельствуют данные литературы [5, 6]. По показаниям применяется хирургическое лечение, которое используется как в urgentных ситуациях, так и для удаления остаточного объема опухоли после завершения фазы инволюции [7].

Пероральный прием раствора пропранолола показан к применению в качестве первой линии системной фармакотерапии американскими и европейскими международными рекомендациями по лечению ИГ [2, 3]. На основании международного и отечественного опыта системного лечения ИГ пероральным раствором пропранолола в конце 2021 г. впервые профессиональными ассоциациями (Российская ассоциация детских хирургов, Национальное общество детских гематологов и онкологов, Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России») подготовлен и направлен на согласование в Министерство здравоохранения Российской Федерации проект клинических рекомендаций «Гемангиома инфантильная» [8]. Согласно этому документу, лекарственный препарат Гемангиол® является первой линией терапии по лечению пролиферирующих ИГ. Доза препарата назначается и корректируется с учетом массы тела ребенка. Рекомендованная начальная доза: 1 мг/кг/сут в 2 приема, терапевтическая – 3 мг/кг/сут. Интервал между 2 приемами должен составлять не менее 9 ч. Схема титрования дозы: по 1 мг/кг/сут в течение 1-й недели приема, по 2 мг/кг/сут в течение 2-й недели, с 3-й недели – по 3 мг/кг/сут [9].

В международном интервенционном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в 65 медицинских центрах 16 стран, была доказана эффективность и безопасность препарата Гемангиол® [10]. Более чем у 90 % детей, получавших пропранолол, через 24 ч после начала лечения было отмечено изменение цвета и уменьшение напряженности ИГ. Такие симптомы, как затрудненное дыхание/одышка в случае ИГ дыхательных путей или гемодинамические нарушения, обычно уменьшались в течение первых 48 ч приема препарата. В случае расположения ИГ в области глаз произвольное открытие глаза наблюдалось через 7 дней приема пропранолола [11, 12]. Применение препарата Гемангиол® обеспечивало положительную динамику к 5-й неделе лечения у 88 % пациентов с ИГ. Динамика сохранялась в течение всего периода лечения, а к 24-й неделе полное или почти полное исчезновение ИГ наблюдалось у 60 % больных. Лечение демонстрировало впечатляющее время ответа на терапию [10].

После получения мировых доказательств эффективности и безопасности препарат Гемангиол® стал первым и единственным на сегодняшний день педиатрическим препаратом, одобренным для лечения данной патологии у маленьких детей [10]. Применение других β-блокаторов, попытки назначения которых также имеют место как в России, так и за рубежом, относится к терапии off-label и несет существенные правовые риски как для врача, так и для медицинской организации.

В статье «Современная системная фармакотерапия инфантильных гемангиом», опубликованной в № 1 журнала «Практика педиатра» за 2021 г., был описан первый в России опыт применения препарата Гемангиол® (МНН: пропранолол, форма выпуска – раствор для приема внутрь) («Пьер Фабр Медикамент», Франция) для лечения 55 детей с ИГ на базе отделения кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ [13]. Постепенно лечение данным препаратом распространилось на другие регионы Российской Федерации.

Цель настоящей работы – анализ опыта применения препарата Гемангиол® (МНН: пропранолол, форма выпуска – раствор для перорального приема) («Пьер Фабр Медикамент», Франция) для лечения детей с ИГ, полученного в 10 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 6 городов России.

Материалы и методы

Лечение препаратом Гемангиол® проводилось в 6 городах России на базе 10 ЛПУ (ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, ГБУЗ КНпЦСВМП(о) (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГБУ РОКБ (г. Ростов-на-Дону), ГБУЗ «КДКБ» (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (г. Самара), ГАУЗ ДРКБ Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)) в отделениях детской кардиологии, хирургии, онкологии, педиатрии с января 2020 г. по декабрь 2021 г.

Терапию препаратом Гемангиол® получали 49 детей с ИГ не менее 3 мес. Препарат назначался согласно инструкции по применению.

Возраст детей перед началом лечения в 93 % случаев ($n = 46$) составил менее 5 месяцев, возраст 3 пациентов был старше 5 и не превышал 8 месяцев. Медиана возраста включенных в исследование больных составила 3,3 (0,2–7,7) мес. Таким образом, следует отметить, что 93 % детей с ИГ поступили в стадии пролиферации, когда своевременное назначение лечения способно обеспечить хороший результат. Оставшиеся 3 (7 %) ребенка начали лечение в стадии остановки роста ИГ, когда в сосудистом образовании начинаются фиброзные изменения, что существенно снижает эффективность проводимой системной фармакотерапии.

Гендерный анализ показал преобладание лиц женского пола: девочек было 34 (69,4 %), мальчиков — 15 (30,6 %), что совпадает с данными мировых популяционных исследований. Известен тот факт, что ИГ чаще наблюдаются у недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1 кг (22 %), чем у доношенных (3–5 %) [4]. Анализ гестационного возраста обследованных пациентов показал, что только 13 (26,5 %) из них были недоношенными. Анализ ИГ по распространенности показал, что очаговые ИГ встречались в 3 раза чаще, чем множественные (таблица). По глубине поражения поверхностные ИГ имели место у 19 (38,8 %) детей, глубокие ИГ — у 2 (4,1 %). Наиболее частыми у наблюдаемых пациентов были смешанные ИГ, содержащие как наружный, так и внутренний сосудистый компонент. Они были установлены у 28 (57,1 %) детей. Тридцать (61,2 %) были «нативными» пациентами, т. е. ничем не лечились до поступления в стационар, в то время как больше одной трети (38,8 %) детей имели в анамнезе неудачные попытки применения различных методов лечения — местные аппликации тимололом, близкофокусную рентгенотерапию, лазерную терапию (см. таблицу).

До начала лечения пациентам измерялись частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, выполнялись общий и биохимический анализы крови, проводились электрокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) ИГ. По показаниям выполнялись УЗИ печени и щитовидной железы с определением параметров тиреоидного статуса. Обязательным элементом обследования была фотодокументация, которая выполнялась до старта терапии и затем в ходе динамического наблюдения на фоне лечения. При отсутствии противопоказаний к лечению назначался Гемангиол® по схеме согласно инструкции по применению препарата с постепенным повышением дозы от начальной до терапевтической и возможностью ее коррекции. В течение 6-месячного курса лечения препаратом Гемангиол® оценивалась его эффективность как по результатам клинического осмотра, так и по результатам выполненных фотографий. Контролировалось появление возможных нежелательных реакций (НР).

Результаты

У 33 (67,3 %) детей с ИГ терапия препаратом Гемангиол® была завершена в течение 6 мес. Эффект от лечения в виде выраженного регресса сосудистого образования достигнут у 25 (75,8 %) из 33 пациентов, что существенно выше, чем по данным регистрационного исследования. У 16 (32,7 %) из 49 детей лечение препаратом Гемангиол® было продолжено свыше 6 мес в связи с неполной инволюцией ИГ. Первые симптомы улучшения фиксировались со 2-го до 10-го дня от начала приема препарата Гемангиол® у 45 пациентов, что составило 91,8 %. Следует отметить, что положительный эффект также наблюдался у пациентов с безуспешным предшествующим лечением альтернативными методами. Клинический эффект зависел от

Характеристика пациентов с ИГ (n = 49)

Characteristics of patients with IH (n = 49)

Характеристики <i>Characteristics</i>	Значение <i>Significance</i>
Возраст пациентов при поступлении <i>Age of patients at admission</i>	
Младше 5 месяцев <i>Under 5 months</i>	46 (93,0 %)
От 5 до 8 месяцев <i>5 to 8 months</i>	3 (7,0 %)
Медиана возраста, мес <i>Median age, months</i>	3,3 (0,2–7,7)
Пол <i>Gender</i>	
Женский <i>Female</i>	34 (69,4 %)
Мужской <i>Male</i>	15 (30,6 %)
Гестационный возраст <i>Gestational age</i>	
Доношенные <i>Full-term</i>	36 (73,5 %)
Недоношенные <i>Premature</i>	13 (26,5 %)
Распространенность ИГ <i>Prevalence of IH</i>	
Очаговые <i>Focal</i>	36 (73,5 %)
Множественные <i>Multiple</i>	13 (26,5 %)
Глубина поражения ИГ <i>Depth of IH lesion</i>	
Поверхностная <i>Surface</i>	19 (38,8 %)
Смешанная <i>Mixed</i>	28 (57,1 %)
Глубокая <i>Deep</i>	2 (4,1 %)
Предшествующая терапия <i>Prior therapy</i>	
Не применялась ранее <i>Not used before</i>	30 (61,2 %)
Применялась <i>Applied</i>	19 (38,8 %)

локализации, глубины поражения и распространенности ИГ. Он заключался в изменении цвета ИГ, который становился менее ярким, а также в уменьшении плотности, напряженности ИГ и снижении местной температуры. Ребаунд-синдром (рецидив ИГ) выявлен у 2 (6,0 %) из 33 детей, завершивших терапию. На фоне приема препарата Гемангиол® зафиксированы НР транзиторного характера у 8 (16,3 %) детей в виде умеренного урежения ЧСС, повышенной возбудимости или, напротив, вялости ребенка. Большая часть НР разрешились самостоятельно, и только в 3 из них потребовалось снижение дозы препарата Гемангиол®.

Длительность терапии препаратом Гемангиол® зависела от распространенности, глубины поражения ИГ, а также от наличия недоношенности у ребенка. Корреляционный анализ показал прямую достоверную корреляцию средней силы между сроком лечения

и недоношенностью у детей с ИГ ($r = 0,533, p < 0,05$). Согласно данным литературы, дети с недоношенностью и задержкой внутриутробного развития в анамнезе, токсикозом и/или многоводием у матери во время беременности проходили лечение пропранололом в среднем на 3,2 мес дольше, чем доношенные [13].

На базе НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 5 пациентам проводилась лазерная терапия ИЛК. Лазерное лечение начиналось после завершения системной терапии Гемангиолом®. ИГ находились в стадии выраженной инволюции, остаточных явлений. Осуществлялся индивидуальный подбор режимов лазерного воздействия: размеры пятна составляли 10 и 12 мм, уровни энергии – от 5,0 до 10 Дж/см², импульсы по продолжительности – короткие (0,45 мс), длинные (10–20 мс), длительность процедуры – от 15 до 40 мин, количество процедур – от 1 до 8. Наибольшая эффективность лазерного лечения была продемонстрирована при лечении поверхностных ИГ [5, 6].

Заключение

Результаты применения препарата Гемангиол® в качестве современного средства системной фармакотерапии ИГ в 10 ЛПУ 6 городов России продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность. Препарат был эффективен в 75,8 % случаев у детей, завершивших лечение. Положительная динамика наблюдалась у 91,8 % уже на 2–10-й дни лечения. Транзиторные НР были легкой степени (урежение ЧСС, повышенная возбудимость, вялость) в 16,3 % наблюдений и не повлекли за собой отмены препарата. Препарат Гемангиол® является единственным зарегистрированным лекарственным средством, созданным специально для лечения ИГ у детей первого года жизни, включенным в международные клинические рекомендации и широко применяемым в 40 странах мира. В настоящее время он начал активно использоваться в России и введен в проект отечественных клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):907–13. doi: 10.1111/bjd.12804.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A.: SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
- Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrère C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855–65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
- Bauland C.G., Lüning T.H., Smit J.M., Zeebregts C.J., Spauwen P.H.M. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(4):1643–8. doi: 10.1097/PRS.0b013e318208d2ac.
- Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р., Газалиева Л.Р. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(5):418–25. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2317. [Belysheva T.S., Kotlukova N.P., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R., Gazaliev L.R. Results of infantile hemangioma laser therapy in children with persistent residual signs after systemic propranolol therapy: clinical cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* = *Current Pediatrics.* 2021;20(5):418–25. (In Russ.)].
- Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):174–82. [Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R. Interdisciplinary approach to the treatment of infantile hemangiomas. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021;100(3): 174–82. (In Russ.)].
- Обзор выступления в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО: «Впервые в России. Клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам». *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2022;9(1):72–3. [Overview of the speech at the II Joint Congress of NODGO and RODO: “For the first time in Russia. Clinical recommendations for infantile hemangiomas”. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(1):72–3. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации по лечению гематологических и онкологических заболеваний у детей. Национальное общество детских гематологов и онкологов. [Электронный ресурс]: <https://nodgo.org/%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8> (дата обращения 20.05.2022). [Clinical guidelines for the treatment of hematological and oncological diseases in children. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. [Electronic resource]: <https://nodgo.org/%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8> (appeal date 20.05.2022). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.
- Léauté-Labrère C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G., Phillips R.J., Caceres H., Lopez Gutierrez J.C., Ballona R., Friedlander S.F., Powell J., Perek D., Metz B., Barbarot S., Maruani A., Szalai Z.Z., Krol A., Boccara O., Foelster-Holst R., Febrer Bosch M.L., Su J., Buckova H., Torrello A., Cambazard F., Grantzow R., Wargon O., Wyrzykowski D., Roessler J., Bernabeu-Wittel J., Valencia A.M., Przewratil P., Glick S., Pope E., Birchall N., Benjamin L., Mancini A.J., Vabres P., Souteyrand P., Frieden I.J., Berul C.I., Mehta C.R., Prey S., Boralevi F., Morgan C.C., Heritier S., Delarue A., Voisard J.J. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372(8):735–46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
- Thoumazet F., Léauté-Labrère C., Colin J., Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):370–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300047.
- Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Трунина И.И., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р., Гришкин А.Н., Карелина Е.В. Современная стратегия и тактика ведения детей с младенческими гемангиомами. *Практика педиатра.* 2020;4:4–12. [Kotlukova N.P., Konstantinova N.K., Trunina I.I., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R., Grishkin A.N., Karelina E.V. Modern strategy and tactics of managing children with infantile hemangiomas. *Praktika pediatra.* = *Pediatric Practice.* 2020;4:4–12. (In Russ.)].
- Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Трунина И.И., Тележникова Н.Д., Полетаева Е.В. Современная системная фармакотерапия младенческих гемангиом. *Практика педиатра.* 2021;1:52–6. [Kotlukova N.P., Konstantinova N.K., Trunina I.I., Telezhnikova N.D., Poletaeva E.V. Modern systemic pharmacotherapy of infantile hemangiomas. *Praktika pediatra.* = *Pediatric Practice.* 2021;1:52–6. (In Russ.)].

Герминальные и соматические генетические варианты *NF1* при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы

Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абасов, А.Е. Друй

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

Контактные данные: Наталья Александровна Андреева andreeva793@bk.ru

Введение. Нейробластома (НБ) — самое частое эмбриональное экстракраниальное злокачественное новообразование у детей. В литературе обсуждается вклад гена *NF1* в развитие НБ, однако нет доказательств патогенетической роли его aberrаций при НБ. В соответствии с различными литературными источниками, встречаемость патогенных вариантов в гене *NF1* в общей когорте больных НБ не превышает 1–6 %.

Материалы и методы. За период с апреля 2019 г. по июль 2021 г. на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) проведено 77 пациентам с НБ. Стадирование больных проводилось в рамках Международной системы стадирования, стратификация на группы риска и терапия — в рамках протокола немецкой группы по изучению НБ GPOH NB-2004. Для оценки ответа на лечение использовались международные критерии системы оценки ответа для пациентов с НБ. Проводились расчеты бессобытийной и общей выживаемости по методу Каплана–Майера на период наблюдения до 12.01.2022.

Результаты и обсуждение. Когорта вошедших в исследование пациентов была представлена больными с исходно неблагоприятным прогнозом. Пациенты были разделены на 3 группы: без патогенных вариантов в генах-компонентах сигнального пути *RAS-RAF-MEK* и *TP53* — «*RAS-/TP53*» ($n = 43$), с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* — «*NF1+*» ($n = 12$) и клинически значимыми вариантами в генах пути *RAS-RAF-MEK* и *TP53* — «*RAS+/TP53+*» ($n = 22$). Медиана возраста для всей группы пациентов на момент постановки диагноза составила 41 мес (разброс — 0,1–173 мес). Мальчики преобладали над девочками с соотношением 1,5:1. Превалировали пациенты с 4-й стадией заболевания по классификации INSS — 81,8 % (63/77), группы высокого риска в рамках протокола NB-2004 — 77,9 % (60/77).

В нашем исследовании было выявлено 13 клинически значимых вариантов в *NF1* у 12 (15,6 %) пациентов, из них 4 — герминальных, 9 — соматических. Частота обнаружения патогенных aberrаций в гене *NF1* намного превышала литературные данные, что можно связать с селективной когортой исследованных пациентов с неблагоприятным прогнозом и больными с подозрением на наличие наследственного генетического синдрома. Развитие неблагоприятных событий наблюдалось у 83,3 % пациентов, чаще на фоне специфической терапии (в 60 % случаев), что может быть обусловлено в том числе быстрым приобретением химиорезистентности НБ. При сравнении 3 групп показано, что частота объективных ответов на проведение индукционной терапии была статистически достоверно ниже в группе пациентов «*NF1+*» при сравнении с другими группами ($p = 0,015$; $p = 0,024$), что также может говорить о химиорезистентности *NF1*-ассоциированной НБ.

При анализе выживаемости статистической разницы между сравниваемыми группами отмечено не было.

Выводы. Полученные нами данные не позволяют рассматривать наличие генетических вариантов *NF1* обособленно в качестве прогностического фактора, однако можно предположить, что группа пациентов с неблагоприятным прогнозом может быть обогащена случаями с мутациями в гене *NF1*. Рефрактерное течение заболевания/развитие неблагоприятных событий при наличии генетических вариантов *NF1*, обуславливающего активацию сигнального пути *RAS-RAF-MEK*, приводит к индукции химиорезистентности опухоли. Наличие клинической значимости aberrаций в гене *NF1* не приводит к статистически значимому отличию прогноза при сравнении с пациентами с aberrациями в других компонентах пути *RAS-RAF-MEK*, однако необходимо более длительное катamnестическое наблюдение за больными.

На данный момент эффективных препаратов для терапии *NF1*-ассоциированной НБ в клинической практике нет, что требует дальнейшего изучения механизмов развития химиорезистентности у таких пациентов. Понимание молекулярно-генетических особенностей течения *NF1*-ассоциированной НБ может стать основой для разработки персонализированной терапии в будущем.

Ключевые слова: нейробластома, *NF1*, нейрофиброматоз 1-го типа, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость

Для цитирования: Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ясько Л.А., Курникова М.А., Абасов Р.Х., Друй А.Е. Герминальные и соматические генетические варианты *NF1* при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):29–38.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

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

Д.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@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-код: 9721-6910

М.А. Курникова: к.м.н., врач-генетик лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Р.Х. Абасов: инженер-программист лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ruslan.abasov.2013@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>

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

Вклад авторов

Н.А. Андреева: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абаров, А.Е. Друй: анализ научного материала, анализ полученных данных, дополнение текста рукописи, научная редакция статьи, литературное редактирование

Germinal and somatic genetic variants of *NF1* in neuroblastoma: own experience and literature review

N.A. Andreeva, T.V. Shamanskaya, D. Yu. Kachanov, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova, R.Kh. Abasov, A.E. Druy

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

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common embryonic extracranial malignant neoplasm in children. The contribution of the *NF1* gene to the development of NB is discussed in the literature, but there is no evidence of the pathogenetic role of *NF1* gene aberrations in NB. According to various literature sources, the occurrence of pathogenic variants in the *NF1* gene in the general cohort of patients with NB does not exceed 1–6 %.

Materials and methods. The molecular genetic examination by next generation sequencing (NGS) was performed in 77 patients with NB during the period from April 2019 to July 2021 in the Laboratory of Molecular Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology. The staging of patients was carried out within the framework of the international staging system, stratification into risk groups and therapy according to the protocol of the German Group for the study of NB GPOH NB-2004. International criteria of the response assessment system for patients with NB were used to assess the response to treatment. Calculations of event-free and overall survival by the Kaplan–Mayer method for the follow-up period up to 12.01.2022 were performed.

Results and discussion. The cohort of patients included in the study was represented by patients with an initially unfavorable prognosis. Patients were divided into 3 groups: without pathogenic variants in genes belonging to the RAS-RAF-MEK pathway and TP53 – “RAS-/TP53-” ($n = 43$), with clinically significant variants in the *NF1* gene – “NF1+” ($n = 12$), clinically significant variants in the genes of RAS-RAF-MEK and TP53 pathway – “RAS+/TP53+” except *NF1* ($n = 22$). The median age for the entire group of patients at the time of diagnosis was 41 months (0.1–173 months). Boys prevailed over girls with a ratio of 1.5:1. Patients with stage 4 of the disease according to the INSS classification prevailed – 81.8 % (63/77), high-risk groups according to the NB-2004 protocol – 77.9 % (60/77).

In our study 13 clinically significant variants in *NF1* were identified in 12 patients (15.6 %), of which 4 were germinal, 9 were somatic. The frequency of detection of pathogenic aberrations in the *NF1* gene was much higher than the literature data, which can be associated with a selective cohort of studied patients with an unfavorable prognosis and patients with suspected hereditary genetic syndrome. The presentation of adverse events was observed in 83.3 % of patients, more often against the background of specific therapy (in 60 % of cases), which may be due to the rapid acquisition of NB chemoresistance, among other things. When comparing the three groups, it was shown that the frequency of objective responses to induction therapy was statistically significantly lower in the group of patients “NF1+”, when compared with other groups ($p = 0.015$; $p = 0.024$), which may also indicate the chemoresistance of *NF1*-aberrated NB.

When analyzing survival there was no statistical difference between the compared groups.

Conclusions. The data obtained by us do not allow us to consider the presence of genetic variants in *NF1* separately as a prognostic factor, however, it can be assumed that a group of patients with an unfavorable prognosis may be enriched with cases with mutations in the *NF1* gene. Refractory course of the disease/development of adverse events in the presence of genetic variants of *NF1*, causing the activation of the RAS-RAF-MEK signaling pathway, leads to the induction of tumor chemoresistance. The presence of clinical significance of aberrations in the *NF1* gene does not lead to a statistically significant difference in prognosis when compared with patients with aberrations in other components of the RAS-RAF-MEK pathway, however, longer catamnestic follow-up of patients is necessary.

Currently, there are no effective drugs for the treatment of *NF1*-associated NB in clinical practice that requires further study of the mechanisms of chemoresistance development in such patients. Understanding the molecular and genetic features of the course of *NF1*-associated NB can become the basis for the development of personalized therapy in the future.

Key words: neuroblastoma, *NF1*, neurofibromatosis type 1, overall survival, event-free survival

For citation: Andreeva N.A., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yasko L.A., Kurnikova M.A., Abasov R. Kh., Druy A.E. Germinal and somatic genetic variants of *NF1* in neuroblastoma: own experience and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):29–38.

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

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

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-code: 9721-6910

M.A. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Geneticist Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

R.Kh. Abasov: Engineer-programmer Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ruslan.abasov.2013@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Authors' contribution

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

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova, R.Kh. Abasov, A.E. Druy: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, manuscript text supplement, scientific edition of the article, literary editing

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке фонда «Наука-детям». / **Funding.** The study was performed under the financial support of the Science for Children Foundation.

Введение

Нейробластома (НБ) – самое частое эмбриональное экстракраниальное злокачественное новообразование (ЗНО) у детей, развивающееся из клеток нервного гребня, формирующих симпатическую нервную систему. Наиболее часто НБ наблюдается на первом году жизни [1]. В большинстве случаев НБ носит спорадический характер, редко встречается развитие заболевания на фоне наличия наследственной предрасположенности. Тем не менее одним из предрасполагающих генетических синдромов при НБ рассматривают нейрокрестопатии, в число которых включен и нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1).

НФ1 – это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования с распространенностью в популяции 1 на 2000–5000 новорожденных в зависимости от расовой и этнической группы [2] и 100 % пенетрантностью к 5 годам жизни [3]. При этом у носителей патологического аллеля могут развиваться как доброкачественные новообразования, так и ЗНО. К наиболее частым ЗНО, ассоциированным с НФ1, относят злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, глиому зрительного нерва, рабдомиосаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль, феохромоцитому, инвазивную протоковую карциному молочной железы, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [4]. НБ у пациентов с НФ1 встречается редко, в связи с чем точная частота ее развития у таких больных до сих пор не установлена.

NFI – это ген онкосупрессор, локализующийся на хромосоме 17q11.2, включающий 61 экзон [5]. *NFI* кодирует белок нейрофибромин, который является негативным регулятором сигнального пути RAS-RAF-MEK, предотвращая активацию белков семейства RAS. Продукты генов семейства RAS (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*) формируют начальную внутриклеточную часть каскада передачи пролиферативного сигнала. Доминантные активирующие мутации в генах семейства RAS конвертируют протоонкогены RAS в онкогены, что является универсальным драйверным событием молекулярного патогенеза при многих солидных опухолях [6].

Патогенез НФ1 связан с герминальными гетерозиготными мутациями в гене *NFI* по типу loss-of-function (с потерей функции). Исходя из имеющихся описаний клинических случаев, предположен механизм развития НБ, ассоциированной с НФ1, который связан с наличием второго события в гене *NFI*, в част-

ности, в результате транслокации t(1;17), с точкой разрыва на участке хромосомы 17, соответствующей расположению гена *NFI* [7].

Соматические мутации в гене *NFI* также могут служить драйвером развития ЗНО, и это описано для аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы кишки, эпителиальной и серозной карциномы яичника, миелодиспластического синдрома, анапластической астроцитомы [4].

Вклад гена *NFI* в развитие НБ впервые обсуждался W.A. Weiss et al., которые предположили гипотезу, что потеря *NFI* может играть роль в развитии опухоли через гиперэкспрессию *MYCN* [8]. В исследовании на человеческих клеточных линиях НБ было показано снижение/полное отсутствие экспрессии нейрофибромина в 4/10 линиях, причем в 2 случаях были обнаружены мутации в *NFI* [9]. В дальнейшем в работе T. Martinsson et al. была показана роль гомозиготной делеции *NFI* в развитии *NFI*-ассоциированной НБ [7].

В 2018 г. S. Ackermann et al. предположили неблагоприятную прогностическую роль аббераций в путях RAS-RAF-MEK и TP53, учитывая их более частое обнаружение в ткани НБ при рецидиве заболевания, и был доказан неблагоприятный вклад активации перечисленных сигнальных путей на прогноз при НБ, наряду с изменениями теломеразной активности [10], в том числе и аббераций *NFI*, который является одним из компонентов пути RAS-RAF-MEK. В литературе описывается негативное влияние аббераций данного гена на клиническое течение различных солидных опухолей, обусловленное развитием химиорезистентности [11], что и легло в основу гипотезы о наличии особенностей клинического течения *NFI*-ассоциированной НБ.

Целью данной работы стало изучение частоты встречаемости мутаций в гене *NFI* среди пациентов с НБ с неблагоприятным прогнозом, описание особенностей клинического течения заболевания, а также оценка исходов у пациентов с НБ с выявлением клинически значимых вариантов в гене *NFI*.

Материалы и методы

Исследование проводилось на когорте больных НБ, отобранных для поиска мишеней для таргетной терапии, среди которых преобладали пациенты группы высокого риска, пациенты с рефрактерным течением, а также с рецидивами/прогрессией заболевания (табл. 1). Также 1 пациент был включен в исследование в связи с наличием генетического синдрома НФ1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Table 1. Characteristics of the studied groups of patients

Характеристика Characteristic	RAS-/TP53- (n = 43)	NFI+ (n = 12)	RAS+/TP53+ (n = 22)	p
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ, мес (разброс) Median age at the time of NB diagnosis, months (range)	41 (0,1–171)	41 (3,9–124,1)	34 (5,5–173,1)	0,83
Стадия, n (%) Stage, n (%)				
1	1 (2,3)	0	2 (9,1)	0,373
2	2 (4,7)	1 (8,3)	3 (13,6)	
3	1 (2,3)	2 (16,7)	2 (9,1)	
4	38 (88,4)	9 (75)	15 (68,2)	
4S	1 (2,3)	0	0	
Группа риска NB-2004, n (%) Risk group NB-2004, n (%)				
высокая/high	37 (86)	10 (83,33)	13 (59,1)	0,158
промежуточная/intermediate	2 (4,7)	1 (8,33)	4 (18,2)	
наблюдения/observed	4 (9,3)	1 (8,33)	5 (22,7)	
Статус гена MYCN, n (%) MYCN gene status, n (%)				
амплификация/amplification	11 (25,6)	5 (41,7)	7 (31,8)	0,805
норма/normal	30 (69,8)	7 (58,3)	14 (63,6)	
неизвестно/unknown	2 (4,6)	0	1 (4,6)	
Период наблюдения, мес (диапазон) Observation period, months (range)	27,9 (3,6–174,1)	25 (6–68,4)	33,4 (8,6–68)	0,792
Неблагоприятные события (рецидив/прогрессия/ летальный исход, n (%)) Adverse events (relapse/progression/death, n (%))				
нет/но	11 (25,6)	2 (16,7)	5 (22,7)	0,811
да/yes	32 (74,4)	10 (83,3)	17 (77,3)	

Диагноз НБ во всех случаях был подтвержден гистологически. Стадирование пациентов проводилось в рамках Международной системы стадирования НБ (International Neuroblastoma Stage System, INSS) [12], стратификация на группы риска и терапия проводились в рамках протокола немецкой группы по изучению НБ GPOH NB-2004 [13]. Для терапии 2-й и последующих линий применялись различные схемы терапии с использованием сочетаний алкилирующих агентов с ингибиторами топоизомеразы 1, хирургические и лучевые методы, а также аутологичная/аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и/или иммунотерапия по индивидуальным показаниям. Для оценки ответа на лечение использовались международные критерии системы оценки ответа для пациентов с НБ [13].

За период с апреля 2019 г. по июль 2021 г. на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России молекулярно-генетическое исследование проведено 77 пациентам с НБ. В целях обнаружения нуклеотидных замен, а также небольших инсерций и делеций был применен метод целевого высокопроизводительного секвенирования с использованием кастомизированной панели QiaSeq (Qiagen, Германия), включающей 56 генов (в том числе все экзоны гена *NFI*), генетические варианты в которых значимы в этиопатогенезе детских опухолей. В 74 случаях материалом для исследования являлась ткань, залитая в парафиновый блок: в 57 – ткань первичного очага, в 17 – ткань метастаза. В 16 наблюдениях для молекулярного исследования был доступен только материал, полученный при развитии рецидива заболевания. У 3 пациентов с клиническими проявлениями НФ1 молекулярно-генетическому исследованию подвер-

гался только герминальный материал, в 1 случае – как герминальный, так и опухолевый. В 3 случаях при наличии клинических признаков НФ1 для молекулярно-генетического подтверждения НФ1 проводилось исследование ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, с использованием кастомизированной панели «синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям», включающей 197 генов, 1 пациенту проводилось секвенирование по Сэнгеру.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы специализированные базы данных соматических (VarSome, COSMIC, OncoKB) и герминальных (VarSome, HGMD, OMIM) мутаций, а также базы данных по отдельным заболеваниям и литературные данные.

При обнаружении методом секвенирования нового поколения NGS (Next-Generation Sequencing) в ткани опухоли варианта, подозрительного на герминальный (аллельная частота (AF – Allele Frequency) более 30 %), проводилось исследование конституционального материала (лимфоциты периферической крови/бuccальный эпителий) на наличие соответствующего варианта методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ

Для оценки различий между независимыми выборками по количественным (возраст на момент постановки диагноза, длительность наблюдения) и качественным (распределение числа пациентов по группам риска, стадиям, наличию амплификации гена *MYCN*) признакам использовались критерии Краскела–Уоллиса и хи-квадрат с поправкой Йетса соответственно. Значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (см. табл. 1).

Оценка выживаемости пациентов осуществлялась с использованием метода Каплана–Майера, достоверность различий в уровнях выживаемости пациентов между группами анализировалась с использованием критерия log-rank. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от даты постановки диагноза до летального исхода или даты последнего наблюдения. Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как время от даты постановки диагноза до первого события (прогрессия/рецидив/смерть) или даты последнего наблюдения. Вторичная БСВ (вБСВ) определялась как время от первого события до развития второго события (прогрессия/рецидив/смерть) или до даты последнего наблюдения. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 12.01.2022. Медиана наблюдения за пациентами составила 30 (3,6–174,1) мес.

Результаты

Когорта больных была представлена пациентами с исходно неблагоприятным прогнозом (при ретроспективном анализе только 1 из 17 детей из групп промежуточного риска и наблюдения не имеет событий к настоящему моменту; среди пациентов группы высокого риска – 15 из 60). Медиана возраста для всей группы на момент постановки диагноза составила 41 мес (разброс – 0,1–173 мес). Соотношение мальчики:девочки составило 1,5:1. Преобладали пациенты с 4-й стадией заболевания по INSS – 81,8 % (63/77), группы высокого риска в рамках протокола NB-2004 – 77,9 % (60/77). Амплификация гена *MYCN* обнаружена у 29,5 % (23/78) больных, не обнаружена – у 66,2 % (51/77), неизвестна – у 5,1 % (4/78).

Учитывая селективность исследуемой когорты, для понимания вклада гена *NF1* в клиническое течение и прогноз при НБ пациенты были разделены на 3 группы: без патогенных вариантов в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей RAS-RAF-MEK и TP53 – «RAS-/TP53-» ($n = 43$), с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* – «NF1+» ($n = 12$), клинически значимыми вариантами в генах путей RAS-RAF-MEK (*ALK, FGFR1, PDGFRA, KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, CCND1, CDK4, LIN28B, ERK, MEK*), кроме *NF1*, и TP53 (*TP53, MDM2/4, CREBBP, ATM, CDKN1A, PUMA, p14(CDKN2A)*) – «RAS+/TP53+» ($n = 22$). Пациенты, включенные в выделенные группы, не различались по возрасту на момент постановки диагноза, распределению по стадиям заболевания и группам риска, статусу гена *MYCN*, периоду наблюдения и количеству возникновения неблагоприятных событий (см. табл. 1).

Медиана возраста для пациентов с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* на момент постановки диагноза составила 41 (3,9–124) мес. В выявленной когорте преобладали мальчики (соотношение мальчики:девочки составило 2:1). Как и в общей исследуемой когорте преобладали больные с 4-й стадией заболевания (75 %), пациенты группы высокого риска (83,3 %). Характеристики пациентов с *NF1*-ассоциированной НБ представлены в табл. 2.

В ходе молекулярно-генетического исследования ткани опухоли ($n = 74$), а также герминального материала (периферическая кровь, $n = 4$) было выявлено 13 клинически значимых вариантов в гене *NF1* у 12 (15,6 %) пациентов, из них 4 – герминальных, 9 – соматических.

Во всех случаях выявления герминальных событий в гене *NF1* отмечены клинические проявления НФ1: пятна цвета «кофе с молоком» ($n = 4$), глиома ЗН ($n = 2$). Два пациента наблюдались в рамках уже установленного синдрома НФ1 до постановки диагноза НБ.

В 9/13 случаях патогенетически значимые варианты в гене *NF1* носили соматический характер и выявлялись с АФ от 5 до 65 %. Во всех случаях обнаружения генетического варианта с АФ более 30 % герминальный характер варианта был исключен. В 1 наблюдении анализ парных образцов (инициальная опухоль и опухоль в рецидиве) выявил наличие патогенного варианта *NF1* только в рецидиве заболевания. В 1 случае у пациента обнаружено 2 соматических события в гене *NF1*.

В большинстве случаев выявлялись нуклеотидные замены: 6/13 (46,1 %) – нонсенс-, 3/13 (23,1 %) – миссенс-мутации, а также в 2/13 (15,4%) наблюдениях – делеция со сдвигом РС, в 2/13 (15,4 %) – варианты в канонических сайтах сплайсинга. Все герминальные варианты сопровождалась потерей функции белка (2 – нонсенс-мутации, 1 – делеция со сдвигом РС и 1 – вариант в каноническом сайте сплайсинга).

Терапия для всех пациентов проводилась в соответствии с риск-адаптированным подходом, предусмотренным в протоколе NB-2004.

Наблюдение за больными и терапия группы «NF1+» представлены схематично на рис. 1. Десять пациентов относились к группе высокого риска, 1 – к группе промежуточного риска, 1 – к группе наблюдения.

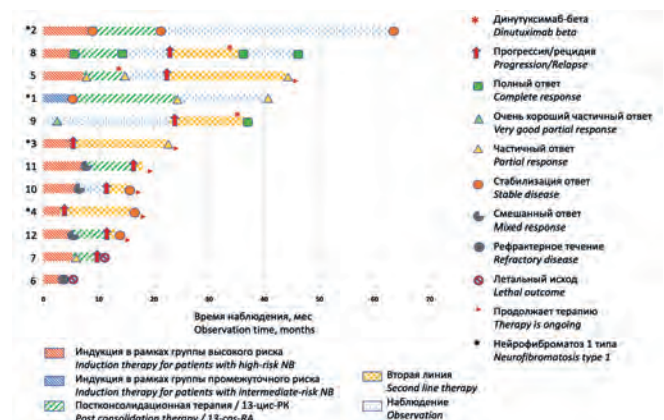


Рис. 1. Наблюдение за пациентами с *NF1*-ассоциированной НБ
Fig. 1. Observation of patients with *NF1*-associated NB

Пациенту из группы наблюдения (1/12) было выполнено только оперативное лечение (удаление более 95 % опухоли), полихимиотерапевтическое лечение не проводилось. Ответ оценен через 3 мес после операции как очень хороший частичный ответ (ОХЧО).

Таблица 2. Характеристики пациентов с клинически значимыми вариантами в гене NF1
Table. 2. Characteristics of patients with clinically significant variants in the NF1 gene

№ пациента Patient number	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Локализация опухоли Tumor localiza- tion	Стадия по INSS INSS stage	Группа риска Risk group	Амплификация MYCN MYCN ampli- fication	Вариант в гене NF1 NF1 variant	Тип варианта Type of variant	Статус Status	AF, %	Признаки НФ1 Signs of NF1
1	49,7	ЗБП RPS	3	IR	Нет No	c.7907+1G>A	Сплайсинг Splicing	G	Het	Пятна «кофе с молоком», глиома ЗН Café au lait spots, optic pathway glioma
2	124,07	НП AG	4	HR	Нет No	c.4342A>T;p.K1448X	Нонсенс Nonsense	G	Het	Пятна «кофе с молоком» Café au lait spots
3	51,03	ЗБП RPS	4	HR	Нет No	c.1007G>A;p.W336X	Нонсенс Nonsense	G	Het	Пятна «кофе с молоком», глиома ЗН Café au lait spots, optic pathway glioma
4	28,2	НП AG	4	HR	Нет No	c.1150delT;p.F384fs	Делеция со сливом РС Frameshift deletion	G	Het	Пятна «кофе с молоком» Café au lait spots
5	41,53	ЗБП RPS	4	HR	Да Yes	c.1885G>A;p.G629R	Миссенс Missens	S	65	
6	21,67	НП AG	4	HR	Да Yes	c.2002-2A>G	Сплайсинг Splicing	S	55	
7	41	НП AG	4	HR	Да Yes	c.3796G>T;p.E1266X*	Нонсенс Nonsense	S	25,5	
8	51,27	ЗБП RPS	3	HR	Да Yes	c.3463G>A;p.A1155T	Миссенс Missens	S	33	
9	17,63	ЗСР PM	2	Obs	Да Yes	c.2951G>A;p.G984E	Миссенс Missens	S	11	
10	3,87	ЗБП RPS	4	HR	Нет No	c.3825delC;p. R1276Efs*9	Делеция со сливом РС Frameshift deletion	S	5	
11	22,47	ЗСР PM	4	HR	Нет No	c.7615G>T;p.G2539X	Нонсенс Nonsense	S	28	
12	52	НП AG	4	HR	Да Yes	c.1570G>T;p.E524X c.5297C>A;p.S1766X	Нонсенс Nonsense Нонсенс Nonsense	S	46 52	

Примечание. ЗБП — забрюшинное пространство; IR — группа промежуточного риска; G — герминальный вариант; Het — гетерозиготное состояние; ЗН — зрительный нерв; НП — надпочечник; HR — группа высокого риска; S — соматический вариант; PC — рамка считывания; ЗСР — заднее средостение; Obs — группа наблюдений; * — только в рецессиве.

Note. RPS — retroperitoneal space; IR — intermediate-risk group; G — germline variant; Het — heterozygous; AG — adrenal gland; HR — high-risk group; S — somatic variant; PM — posterior mediastinum; Obs — observation group; * — only in relapse.

Для пациентов, относящихся к группам промежуточного и высокого риска, был оценен объективный ответ на проведение индукционной полихимиотерапии, который составил 27,3 % (3/11): полный ответ (ПО) ($n = 1$), частичный ответ (ЧО) ($n = 2$). Достигли смешанного ответа на индукцию 27,3 % (3/11) больных, у 18,1 % (2/11) наблюдалась стабилизация заболевания (1 пациент группы промежуточного риска, 1 пациент группы высокого риска). У 27,3 % (3/11) произошло развитие неблагоприятного события: 2 – системная прогрессия заболевания, 1 – рефрактерное течение заболевания с последующим летальным исходом в связи с инфекционными осложнениями.

Терапию 1-й линии завершили 5 из 12 пациентов, не завершили – 7 из 12 (5 – прогрессия заболевания, 1 – рефрактерное течение заболевания с последующим летальным исходом, 1 – тяжелый соматический статус и присоединение тяжелой вирусной инфекции).

В целом развитие неблагоприятных событий наблюдалось у 83,3 % (10/12) больных, в том числе и у пациента, относящегося к группе наблюдения (через 23 мес от операции констатирован системный рецидив заболевания). Неблагоприятные события развивались чаще на фоне специфической терапии – в 60 % (6/10) случаев, в 40 % (4/10) – на этапе динамического наблюдения. Во время специфической терапии у 50 % (3/6) пациентов прогрессия заболевания отмечена на индукционном этапе, у 50 % (3/6) – на этапе дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (13-цис-РК) (см. рис.1).

Сравнительные результаты терапии по исследуемым группам представлены в табл. 3. Стоит обратить внимание на меньшее количество достижений объективного ответа на индукционную терапию у пациентов с клинически значимыми вариантами в гене *NFI* в сравнении с группой «RAS-/TP53-» и «RAS+/TP53+» ($p = 0,015$ и $p = 0,024$ соответственно).

При анализе выживаемости статистической разницы между выживаемостью сравниваемых групп отмечено не было (рис. 2). Медиана наблюдения составила 30 мес (разброс – 3,6–174,1 мес), медиана вторичной БРВ –

8 мес (разброс – 0–64,8). Однако на исследуемой когорте пациентов изучить неблагоприятное влияние патогенных вариантов в гене *NFI* на прогноз заболевания невозможно ввиду селективности исследуемой группы и преобладания больных с изначально неблагоприятным прогнозом. Кроме этого, требуется более длительное наблюдение за пациентами для оценки долгосрочного прогноза заболевания.

Обсуждение

Мутации в гене *NFI* – это редкое событие при НБ. Согласно базе данных COSMIC (Catalog Of Somatic Mutations In Cancer) на долю мутаций в гене *NFI* при НБ приходится лишь 2 % общего количества генетических изменений (обращение к источнику – 14.03.2022г.). Анализ отдельных групп пациентов показал, что геномные aberrации в *NFI* обнаружены в 6 % (5/83) случаев первичных НБ [14]. М. Holzel et al. в 2010 г. показали, что низкая экспрессия *NFI* коррелирует с худшим прогнозом у пациентов с НБ, в связи с чем авторы предположили большую распространенность данного генетического события при НБ, относящейся к группе высокого риска [14]. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом частота встречаемости значимых изменений в гене *NFI* в литературе не описана. В соответствии с данными S. Ackerman et al. мутации в генах, включенных в сигнальные пути RAS-RAF-МЕК и TP53, в том числе и инактивирующие генетические события в гене *NFI*, ассоциированы с неблагоприятным течением НБ [10]. Инактивирующие мутации в гене *NFI* приводят к потере функции нейтрофибромина и aberrантной активации RAS-зависимых сигнальных путей, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клетки.

В нашем исследовании частота обнаружения патогенных aberrаций в гене *NFI* составила 15,4 %, что гораздо выше, чем в доступных данных литературы [10, 14] и базе данных COSMIC. Такую распространенность *NFI*-ассоциированных НБ можно связать с селективной когортой исследованных пациентов, которая была обогащена больными с неблагоприятным прогнозом (группы высокого риска и/или с раз-

Таблица 3. Результаты терапии пациентов

Table 3. Results of patient therapy

Характеристика Characteristic	RAS-/TP53- ($n = 43$)	<i>NFI</i> + ($n = 12$)	RAS+/TP53+ ($n = 22$)
Развитие неблагоприятного события, n (%) Development of an adverse event, n (%)			
общее/all	32/43 (74,5)	10/12 (83,3)	17/22 (77,3)
в ходе наблюдения/during observation	14/32 (44)	4/10 (40)	10/17 (59)
во время специфической терапии 1-й линии/ during specific first-line therapy	18/32 (56)	6/10 (60)	7/17 (41)
Ответ на индукцию для пациентов группы промежуточного/ высокого риска, n (%) Response to induction for intermediate/high risk patients, n (%)			
объективный ответ (ПО + ОХЧО + ЧО)/ objective response (CR + VGPR + PR)	30/43 (69,8)	3/11 (27,3)	16/22 (73)
стабилизация/stable disease	2/43 (4,6)	3/11 (27,3)	1/22 (4,5)
смешанный ответ/mixed response	1/43 (2,3)	2/11 (18,1)	1/22 (4,5)
неблагоприятное событие (прогрессия/рецидив/смерть)/ adverse event (progression/relapse/death)	9/43 (21)	3/11 (27,3)	4/22 (18)
неизвестно/unknown	1/43 (2,3)		

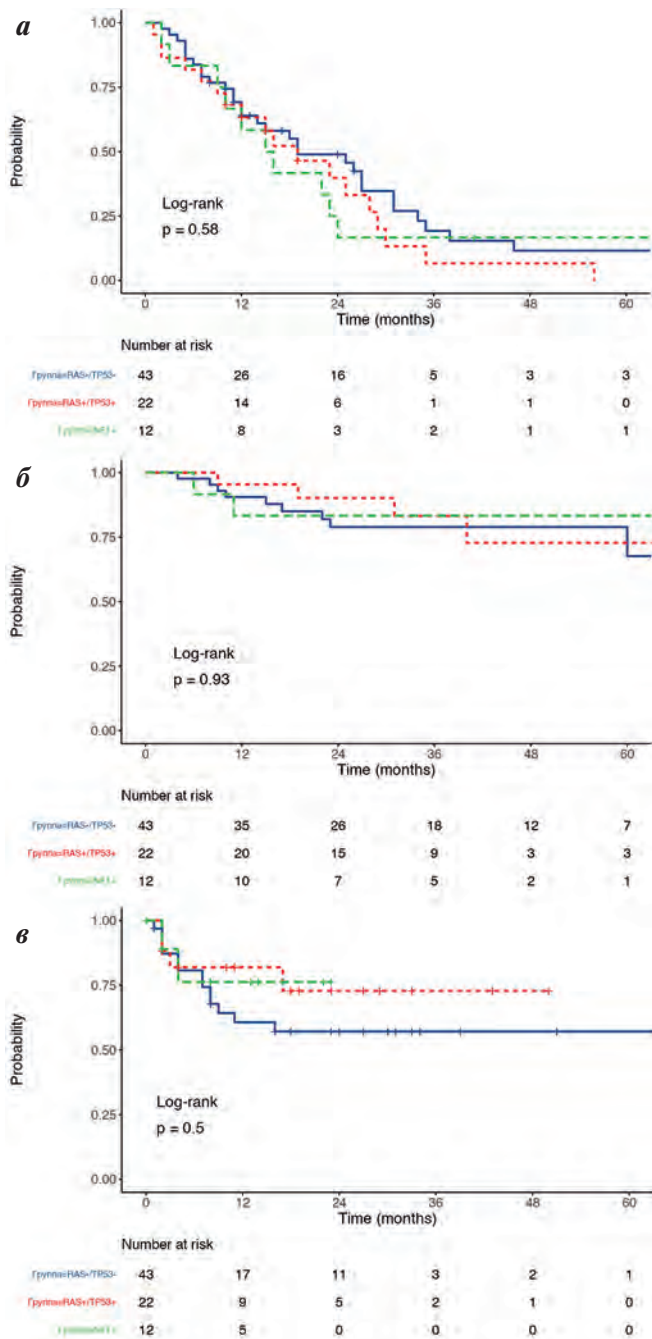


Рис. 2. Выживаемость пациентов различных групп: а – 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ): «RAS-/TP53-» – 19,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,1–40,9), «NF1+» – 16,7 % (95 % ДИ 4,7–59,1), «RAS+/TP53+» – 6,6 % (95 % ДИ 1,0–43,3); б – 3-летняя ОВ: «RAS-/TP53-» – 78,9 % (95 % ДИ 66,8–93,2 %), «NF1+» – 83,3 % (95 % ДИ 64,7–100 %), «RAS+/TP53+» – 83,2 % (95 % ДИ 67,2–100 %); в – 3-летняя вБСВ: «RAS-/TP53-» – 57,1 % (95 % ДИ 41,8–77,9 %), «NF1+» (1 год) – 76,2 % (95 % ДИ 52,1–100 %), «RAS+/TP53+» – 72,8 % (95 % ДИ 52,7–100 %)

Fig. 2. Survival of patients of different groups: а – 3-year EFS: “RAS-/TP53-” – 19.3 % (95 % confidence interval (CI) 9.1–40.9), “NF1+” – 16.7 % (95 % CI 4.7–59.1), “RAS+/TP53+” – 6.6 % (95 % CI 1.0–43.3); б – 3-year OS: “RAS-/TP53-” – 78.9 % (95 % CI 66.8–93.2 %), “NF1+” – 83.3 % (95 % CI 64.7–100 %), “RAS+/TP53+” – 83.2 % (95 % CI 67.2–100 %); в – 3-year secondary EFS: “RAS-/TP53-” – 57.1 % (95 % CI 41.8–77.9 %), “NF1+” (1 year) – 76.2 % (95 % CI 52.1–100 %), “RAS+/TP53+” – 72.8 % (95 % CI 52.7–100 %)

витиём неблагоприятного события) и пациентами с подозрением на наличие наследственного генетического синдрома.

В литературе отмечена патогенетическая роль альтераций *NF1* в развитии и/или прогрессировании НБ наряду с другими генетическими синдромами, прежде всего нейрокриптопатиями [15]. В нашей работе в группе «*NF1+*» у 33,3% (4/12) пациентов подтверждено наличие герминального события в гене *NF1*. Все они имели клинические признаки НФ1, причем у 2 больных наличие генетического синдрома было верифицировано до манифестации НБ.

Роль *NF1* в патогенезе НБ обсуждалась в литературе на основании исследований на клеточных линиях, однако никогда не изучалась систематически на больших когортах первичных пациентов с НБ [9]. Известно, что для больных НФ1 характерен высокий риск развития специфичных типов ЗНО, имеющих более неблагоприятный прогноз по сравнению со спорадическими ЗНО, возникающими у пациентов без НФ1 [16]. Это может быть связано с более агрессивным поведением *NF1*-ассоциированных опухолей в целом и развитием химиорезистентности опухолей различного гистологического происхождения с абберациями в гене *NF1*. В отношении НБ в 2010 г. было описано влияние аббераций в гене *NF1* на эффективность дифференцировочной терапии 13-дис-РК, а также на отдаленный прогноз. В экспериментах *in vitro* было показано, что низкие уровни экспрессии *ZNF423*, ключевого транскрипционного коактиватора рецепторов РК, и *NF1* ассоциируются с плохим ответом на терапию ретиноидами [14].

Анализ профилей экспрессии генов в клетках НБ, проведенный тремя независимыми исследовательскими группами (Huang et al., 2009 (*n* = 88); Asgharzadeh et al., 2006 (*n* = 102); Oberthuer et al., 2006 (*n* = 251)), показал ухудшение прогноза у пациентов с низкой экспрессией генов *NF1* и *ZNF423* и улучшение прогноза при сохранении экспрессии этих генов, независимо от статуса гена *MYCN*, возраста (младше 18 месяцев), наличия делеции 1р36 и стадии заболевания при проведении многофакторного анализа [14].

В нашей когорте пациентов у 50 % больных с абберациями в гене *NF1* отмечено развитие неблагоприятного события на фоне проводимой терапии, что может быть обусловлено в том числе и быстрым приобретением химиорезистентности НБ. Необходимо отметить, что 50 % событий в описанной когорте пациентов наблюдались уже на фоне индукционной полихимиотерапии и 50 % на фоне приема 13-дис-РК, что может быть обусловлено устойчивостью НБ не только к РК, но и к цитостатическим препаратам, используемым в лечении пациентов с НБ. Интересен тот факт, что частота объективных ответов на проведение индукционной терапии была статистически достоверно ниже в группе пациентов «*NF1+*» при сравнении с другими группами, что также может говорить о химиорезистентности *NF1*-ассоциированной НБ.

Тем не менее анализ выживаемости не выявил значимых различий между пациентами, имеющими НБ с мутациями в гене *NF1*, в генах других компонентов сигнального пути RAS-RAF-МЕК и TP53 и без мутаций в указанных генах. Полученные нами данные не позволяют рассматривать наличие генетических вариантов в *NF1* обособленно в качестве прогностического фактора. В то же время, учитывая большую частоту выявления клинически значимых вариантов в гене *NF1* в исследуемой группе пациентов с неблагоприятным прогнозом, значительно превышающую описываемые в мировой литературе, можно предположить, что группа больных с неблагоприятным прогнозом может быть обогащена случаями с мутациями в гене *NF1*. Кроме того, было показано, что соматические мутации в гене *NF1* могут возникать при развитии рецидива заболевания, не наблюдаясь в первичной опухоли.

Наличие генетических событий, активирующих сигнальный путь RAS-RAF-МЕК, позволяет рассматривать применение ингибиторов МЕК, которые являются одним из финальных звеньев каскада. *In vitro* было продемонстрировано преодоление резистентности НБ к ретиноидам путем использования высокоселективных ингибиторов МЕК-1 и МЕК-2 [14, 17]. МЕК-ингибиторы останавливали рост опухоли, однако не приводили к регрессу НБ в экспериментальных моделях, что связывалось с приобретением резистентности к самим МЕК-ингибиторам [18]. Несмотря на наличие убедительных результатов терапии нерезектабельной плексиформной нейрофибромы МЕК-ингибитором селуметинибом, эффективность применения МЕК-ингибиторов при других *NF1*-ассоциированных ЗНО не показана [19]. В педиатрическом исследовании группы MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group (COG)) при применении селуметиниба у детей и молодых взрослых до 21 года при наличии опухоли с абберациями, активирующими сигнальный путь RAS-RAF-МЕК, объективный ответ достигнут не был, 6-месячная БРВ составила всего 15 % (95 % ДИ 4–34). Таким образом, авторы сделали вывод о недостаточной эффективности монотерапии МЕК-ингибиторами и потребности в разработке комбинации последних с другими тар-

гетными или цитостатическими агентами для достижения оптимальной эффективности терапии [19].

На данный момент имеются исследования, показывающие преодоление резистентности к МЕК-ингибиторам путем YAP1-опосредованного перепрограммирования транскрипции (Yes1 Associated Transcriptional Regulator) [20], а также эффективность комбинации ингибиторов МЕК (биниметиниба) и CDK4/6 (рибоциклиба) на клеточных линиях [21], синергизм при применении МЕК-ингибиторов совместно с ингибиторами RAF или IGF1R [22]. Комбинации ингибиторов МЕК с другими таргетными или цитостатическими препаратами, показавшие эффективность в доклинических моделях, далеко не всегда оказываются пригодными для трансляции в клинику. Так, рандомизированное мультицентровое исследование III фазы эффективности сочетания дакарбазина и селуметиниба у пациентов с метастатической увеальной меланомой, при которой более чем в 80 % случаев обнаруживается активация пути RAS-RAF-МЕК, не показала своей эффективности [23].

Заключение

Развитие НБ редко сопряжено как с НФ1, так и с выявлением клинически значимых соматических вариантов в гене *NF1*. У пациентов с НБ соматические абберации гена *NF1* встречаются чаще при неблагоприятном течении заболевания, что подчеркивает патогенетическое значение инактивации данного гена. Рефрактерное течение заболевания/развитие неблагоприятных событий при наличии генетических вариантов *NF1*, обуславливающих активацию сигнального пути RAS-RAF-МЕК, приводит к индукции химиорезистентности опухоли, однако ухудшение прогноза заболевания при наличии клинически значимых аббераций в гене *NF1* продемонстрировано не было.

На данный момент эффективных препаратов для терапии *NF1*-ассоциированной НБ в клинической практике нет, что требует дальнейшего изучения механизмов развития химиорезистентности у таких пациентов. Понимание молекулярно-генетических особенностей течения *NF1*-ассоциированной НБ может стать основой для разработки персонализированной терапии в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., Hashibe M., Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2009;23(2):125–43. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x.
- Rasmussen S.A., Friedman J.M. *NF1* gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol.* 2000;151(1):33–40. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010118.
- Riccardi V.M., Lewis R.A. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet.* 1988;42(2):284–9. PMID: 3124613.
- Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic *NF1* gene mutations. *Oncologist.* 2012;17(1):101–16. doi:10.1634/theoncologist.2010-0181.
- Viskochil D., Buchberg A.M., Xu G., Cawthon R.M., Stevens J., Wolff R.K., Culver M., Carey J.C., Copeland N.G., Jenkins N.A. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62(1):187–92. doi: 10.1016/0092-8674(90)90252-a.
- Bos J.L. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989;49:4682–9. PMID: 2547513.
- Matrinsson T., Sjöberg R.M., Hedborg F., Kogner P. Homozygous deletion of the neurofibromatosis-1 gene in the tumor of a patient with neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;95:183–9. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00259-2.
- Weiss W.A., Aldape K., Mohapatra G., Feuerstein B.G., Bishop J.M. Targeted expression of *MYCN* causes neuroblastoma in transgenic mice. *EMBO J.* 1997;16(11):2985–95. doi: 10.1093/emboj/16.11.2985.
- The I., Murthy A.E., Hannigan G.E., Jacoby L.B., Menon A.G., Gusella J.F., Bernards A. Neurofibromatosis type 1 gene mutations in neuroblastoma. *Nat Genet.* 1993;3(1):62–6. doi: 10.1038/ng0193-62.
- Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., Bartenhagen C., Walter E., Gecht J., Kerschke L., Volland R., Menon R., Heuckmann J.M., Gartlgruber M., Hartlieb S., Henrich K.O., Okonechnikov K., Altmüller J., Nürnberg P., Lefever S., de Wilde B., Sand F., Ikram F., Rosswog C., Fischer J., Theissen J., Hertwig F., Singhi A.D., Simon T., Vogel W., Perner S., Krug B., Schmidt M., Rahmann S., Achter V., Lang U., Vokuhl C., Ortmann M., Büttner R., Eggert A., Speleman F., O'Sullivan R.J., Thomas R.K., Berthold F., Vandesompele J., Schramm A., Westermann F., Schulte J.H., Peifer M., Fischer M. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science.* 2018;362(6419):1165–70. doi: 10.1126/science.aat6768.
- Tao J., Sun D., Dong L., Zhu H., Hou H. Advancement in research and therapy of NF1 mutant malignant tumors. *Cancer Cell Int.* 2020;20:492. doi: 10.1186/s12935-020-01570-8.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P. 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.
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Berthold F. (principal investigator) [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfoterapiestudie_nb2004/index_rus.html (Дата обращения 14.03.2022).
- Holzel M., Huang S., Koster J., Ora I., Lakeman A., Caron H., Nijkamp W., Xie J., Callens T., Asgharzadeh S., Seeger R.C., Messiaen L., Versteeg R., Bernards R. *NF1* is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell.* 2010;142(2):218–29. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.004.
- Neuroblastoma. Cheung N-K.V., Cohn S.L. (eds.). Springer Science & Business Media, 2006. 300 p.
- Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.J., Bhalla A.D., Yi M., Keung E.Z., Scally C.P., Feig B.W., Hunt K.K., Roland C.L., Guadagnolo A., Bishop A.J., Lazar A.J., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Torres K.E. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210945. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
- Tanaka T., Higashi M., Kimura K., Wakao J., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their *in vitro* effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2074–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.043.
- Takeuchi Y., Tanaka T., Higashi M., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T. *In vivo* effects of short- and long-term MAPK pathway inhibition against neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2018;53(12):2454–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.026.
- Allen C.E., Eckstein O., Williams P.M., Roy-Chowdhuri S., Patton D.R., Coffey B., Reid J.M., Piao J., Saguilig L., Alonzo T.A., Berg S.L., Jaju A., Fox E., Hawkins D.S., Mooney M.M., Takebe N., Tricoli J.V., Janeway K.A., Seibel N., Parsons D.W. Selumetinib in patients with tumors with MAPK pathway alterations: Results from Arm E of the NCI-COG pediatric MATCH trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):10008. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10008.
- Coggins G.E., Farrel A., Rathi K.S., Hayes C.M., Scolaro L., Rokita J.L., Maris J.M. YAP1 Mediates Resistance to MEK1/2 Inhibition in Neuroblastomas with Hyperactivated RAS Signaling. *Cancer Res.* 2019;79(24):6204–14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1415.
- Hart L.S., Rader J., Raman P., Batra V., Russell M.R., Tsang M., Gagliardi M., Chen L., Martinez D., Li Y., Wood A., Kim S., Parasuraman S., Delach S., Cole K.A., Krupa S., Boehm M., Peters M., Caponigro G., Maris J.M. Preclinical Therapeutic Synergy of MEK1/2 and CDK4/6 Inhibition in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1785–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1131.
- Dorel M., Klinger B., Mari T., Toedling J., Blanc E., Messerschmidt C., Nadler-Holly M., Ziehm M., Sieber A., Hertwig F., Beule D., Eggert A., Schulte J.H., Selbach M., Blüthgen N. Neuroblastoma signalling models unveil combination therapies targeting feedback-mediated resistance. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(11):e1009515. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009515.
- Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Kapiteijn E., Chapman P.B., Frank S., Joshua A.M., Piulats J.M., Wolter P., Cocquyt V., Chmielowski B., Evans T.R.J., Gastaud L., Linette G., Berking C., Schachter J., Rodrigues M.J., Shoushtari A.N., Clemett D., Ghiorghiu D., Mariani G., Spratt S., Lovick S., Barker P., Kilgour E., Lai Z., Schwartz G.K., Nathan P. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol.* 2018;36(12):1232–9. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1090.

Статья поступила в редакцию: 19.04.2022. Принята в печать: 17.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 19.04.2022. Accepted for publication: 17.05.2022.

Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей

А.С. Тёмный, А.П. Казанцев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Адренокортикальный рак (АКР) у детей – редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника, заболеваемость которой составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а ее доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков – около 0,2 %. Молекулярно-генетические исследования показали влияние мутаций в гене-супрессоре TP53 и гене инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2) на течение и потенциально на прогноз локализованных форм АКР.

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические факторы неблагоприятного прогноза у детей с локализованным и местно-распространенным АКР и их взаимосвязь с другими биологическими и клиническими факторами.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 образцов пациентов с АКР I–III стадий, получивших лечение с 2003 по 2021 г. Проанализированы образцы от 6 (33 %) больных с I стадией, 5 (28 %) пациентов со II стадией и 7 (39 %) – с III стадией АКР. Средний возраст больных – 61,6 (12–216) месяца. Выделены 4 подгруппы пациентов: с изолированной мутацией в гене TP-53, с изолированной мутацией в гене IGF-2, с одновременными мутациями в генах TP-53 и IGF-2 и отсутствием мутаций в изучаемых генах.

Результаты. В 12 (67 %) из 18 исследуемых образцов были выявлены мутации в генах TP-53 и IGF-2 и их комбинация. Мутация в гене TP-53 присутствовала у 8 пациентов, в гене IGF-2 – у 8 и комбинация TP-53 + IGF-2 – у 4 больных. Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в группах пациентов с наличием мутаций в TP-53 и/или IGF-2 составили 45,5 % и 41,6 % соответственно против 83,3 % и 83,3 % соответственно в группе без мутаций ($p = 0,15$ и $p = 0,18$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе TP-53 по сравнению с группой без мутации составила 50 % и 50 % соответственно против 62,2 % и 66,7 % соответственно ($p = 0,6$ и $p = 0,5$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе IGF-2 по сравнению с группой без мутации составили 14,3 % и 0 % соответственно против 90 % и 90 % соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,0009$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе, в которой присутствовала комбинация мутаций в генах TP-53 + IGF-2 по сравнению с пациентами без комбинации данных мутаций составили 0 % против 75,2 % и 76,9 % соответственно ($p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно).

Выводы. Наличие мутированного гена IGF-2 сочетается с высоким индексом Ki-67 и является фактором плохого прогноза у детей с локализованными формами АКР. Одновременное наличие в опухоли мутаций в генах TP-53 и IGF-2 также достоверно негативно сказывается на показателях выживаемости. Для подтверждения данных и выработки тактики в отношении этой группы пациентов необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, ген TP53, ген IGF-2, дети, выживаемость

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):39–45.

Информация об авторах

А.С. Тёмный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-80392>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Вклад автора

А.С. Тёмный: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, редактирование текста рукописи, составление резюме

Influence of molecular genetic factors on the prognosis of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev

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

Introduction. Adrenocortical cancer (ACC) in children is a rare high-grade tumor originating from the adrenal cortex, the incidence of which is 0.2 cases per 1 million children per year, and its share of all malignant neoplasms in children and adolescents is about 0.2 %. Molecular genetic studies have shown the effect of mutations in the TP53 suppressor gene and the insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene on the course and, potentially, the prognosis of localized forms of ACC.

The aim of the study – to identify molecular genetic factors of poor prognosis in children with localized and locally advanced ACC and their relationship with other biological and clinical factors.

Materials and methods. The study included 18 samples of patients with ACC stages I–III who received treatment from 2003 to 2021. Samples from 6 (33 %) patients with stage I, 5 (28 %) patients with stage II, and 7 (39 %) patients with stage III ACC were analyzed. The average age of patients is 61.6 (12–216) months. Four subgroups of patients were identified: with an isolated mutation in the TP-53 gene, with an isolated mutation in the IGF-2 gene, with simultaneous mutations in the TP-53 and IGF-2 genes and no mutations in the studied genes.

Results. In 12 out of 18 (67 %) of the studied samples, mutations in the TP-53 and IGF-2 genes and their combination were detected. A mutation in the TP-53 gene was present in 8 patients, in the IGF-2 gene in 8 patients, and a combination of TP-53 + IGF-2 in 4 patients. The five-year OS and DFS in the groups of patients with mutations in TP-53 and/or IGF-2 were 45.5 % and 41.6 % versus 83.3 % and 83.3 % in the group without mutations ($p = 0.15$ and $p = 0.18$, respectively). The five-year overall (OS) and disease-free (DFS) survival in the TP-53 group compared with the group without the mutation was 50 % and 50 % versus 62.2 % and 66.7 % ($p = 0.6$ and $p = 0.5$, respectively). The five-year OS and DFS in the IGF-2 group compared with the group without mutation was 14.3 % and 0 % versus 90 % and 90 % ($p = 0.001$ and $p = 0.0009$, respectively). The five-year OS and DFS in the group in which the combination of mutations in the TP-53 + IGF-2 genes was present compared with patients without the combination of these mutations was 0 % vs. 75.2 % and 76.9 % ($p = 0.002$ and $p = 0.003$, respectively).

Conclusion. The presence of a mutated IGF-2 gene is combined with a high Ki-67 index and is a factor in poor prognosis in children with localized forms of ACC. The simultaneous presence of mutations in the TP-53 and IGF-2 genes in the tumor also significantly negatively affects survival rates. Further prospective studies are needed to confirm the data and develop tactics for this group of patients.

Key words: adrenocortical cancer, TP53 gene, IGF-2 gene, children, survival

For citation: Temnyy A.S., Kazantsev A.P. Influence of molecular genetic factors on the prognosis of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):39–45.

Information about the author

A.S. Temnyy: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

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

Authors' contribution

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, data collection, analysis of the data obtained, writing the text of the article, scientific edition of the article, editing the text of the article, composing a resume

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

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

Введение

Адренкортикальный рак (АКР) у детей до 18 лет – редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника, заболеваемость которой составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а ее доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков составляет около 0,2 % [1–4]. Несмотря на невысокую частоту АКР среди всех опухолей надпочечников, его вклад в общей структуре онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %, что делает актуальным выявление факторов его риска в целях разработки персонализированных подходов терапии [5, 6]. Исследования туморогенеза для АКР затруднены в связи с редкостью опухоли и малым количеством материала. Молекулярно-генетические исследования последних лет, в том числе в рамках генетических наследственных синдромов, при которых развивается данный вид опухоли, привели к открытию основных дисфункциональных сигнальных путей, связанных с геном-супрессором опухолевого роста (TP53), инсулиноподобным фактором роста-2 (IGF-2) и путем Wnt [6]. Анализ экспрессии генов показал, что IGF-2, выполняющий функцию гормона роста в период внутриутробного развития и локализующийся в локусе 11p15, активируется и сверхэкспрессируется в клетках АКР. Экспрессия же гена H19, располагающегося в этом же локусе и ответственного за ингибирование IGF-2, напротив, резко снижена в клетках опухоли [7, 8]. Также было показано, что высокая частота раз-

вития АКР у детей в возрасте до 10 лет, наблюдаемая в южных регионах Бразилии, может быть связана с высокой частотой мутации зародышевой линии гена TP53 (R337H) [9, 10].

В данной работе мы представляем анализ влияния генетического профиля, обнаруживаемого в клетках АКР у детей с локализованными и местно-распространенными стадиями опухоли, на результаты лечения и прогноз. Нами также рассматривается взаимосвязь такого прогностически значимого фактора, как индекс Ki-67, с изменениями в генах TP53 и IGF-2.

Цель нашего исследования – выявить молекулярно-генетические факторы неблагоприятного прогноза у детей с локализованным и местно-распространенным АКР и их взаимосвязь с другими биологическими и клиническими факторами.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 образцов пациентов с АКР I–III стадий, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 по 2021 г. Проанализированы образцы от 6 (33 %) пациентов с I стадией, 5 (28 %) больных со II стадией и 7 (39 %) пациентов с III стадией АКР. Средний возраст пациентов – 61,6 (12–216) месяца. Средний объем удаленной опухоли – 222 (3,6–1608) см³, максимальный средний размер по длиннику – 6,8 (2,2–17) см, средний вес удаленной опухоли – 230

(48–710) г. У 5 (28 %) пациентов наблюдался клинический синдром Кушинга. Опухолевый материал для анализа был получен после проведенного хирургического вмешательства на первичной опухоли. Микроскопически полная резекция (R0) проведена у 13 (72 %) больных, резекции R1 и R2 – у 16 (89 %) и 2 (11 %) соответственно. Среднее значение индекса Ki-67 составило 12,1 (1–45) и в 7 (39 %) случаях он был ≥ 15 .

На базе изучения мутаций в генах *TP-53* и *IGF-2* выделены 4 подгруппы пациентов. Первая подгруппа (группа TP-53) – в клетках присутствует изолированная мутация в гене *TP-53*, без мутаций в гене *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах. Вторая подгруппа (группа IGF-2) – в клетках присутствует изолированная мутация в гене *IGF-2*, без мутаций в гене *TP-53*. Допускается наличие изменений в других генах. Третья подгруппа (группа TP-53 + IGF-2) – в клетках присутствуют одновременно мутации в генах *TP-53* и *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах. Четвертая подгруппа (группа «Прочие») – отсутствуют мутации в генах *TP-53* и *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах.

Выделение нуклеиновых кислот из парафиновых срезов проводилось с помощью набора PureLink FFPE Total RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколу производителя. Выделение РНК выполнялось с помощью ДНКазы I (Thermo Fisher Scientific), количественная оценка проводилась с использованием Qubit RNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени проводилась на приборе “CFX96 Real-Time PCR. Detection System” (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) с использованием стандартного протокола производителя. Подбор праймеров осуществлялся с помощью геномного браузера Ensembl (www.ensembl.org). Оценка результатов проводилась по наличию специфичной кривой амплификации с последующим секвенированием по Сэнгеру продукта ПЦР.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS-23.0. Корреляционный анализ выполнен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических – по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Молекулярно-генетические результаты и подгруппы

В 12 (67 %) из 18 исследуемых образцов были выявлены мутации в генах *TP-53* и *IGF-2* и их комбинация. Мутация в гене *TP-53* присутствовала у 8 пациентов,

в гене *IGF-2* – у 8 больных и комбинация *TP-53* + *IGF-2* – у 4. В 6 (33 %) образцах мутации выявлены не были. Подробно данные по подгруппам представлены в табл. 1.

В группе пациентов с изменениями в генах *TP-53* и/или *IGF-2* выявлено большее число больных с III стадией АКР по сравнению с группой без мутаций (6 (50 %) против 1 (17 %)), достоверно больший максимальный размер опухоли по длиннику (7,9 см против 5 см; $p = 0,02$) и достоверно большее значение индекса Ki-67 (14,2 против 2,8; $p = 0,006$).

В группу TP-53 вошли 4 (22 %) пациента (2 (50 %) с I, 1 (25 %) со II и 1 (25 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 67,5 (12–216) месяца. Средний объем удаленной опухоли составил 142,3 (36–253) см³, а индекс Ki-67 – 4,5 (1–8). У 2 пациентов в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

В группу IGF-2 вошли 4 (22 %) пациента (1 (25 %) с I, 1 (25 %) со II и 2 (50 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 86,3 (12–156) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 193 (50–455) см³, а индекс Ki-67 – 22 (8–45), у 3 (75 %) пациентов индекс Ki-67 был ≥ 15 . Синдром Кушинга в этой группе не наблюдался ни у одного больного.

В группу TP-53 + IGF-2 вошли 4 (22 %) пациента (1 (25 %) со II и 3 (75 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 55,5 (36–108) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 572,5 (93–1608) см³, а индекс Ki-67 – 16 (12–20), у 3 (75 %) пациентов индекс Ki-67 был ≥ 15 . У 2 больных в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

В группу «Прочие» вошли 6 (34 %) пациентов (3 (50 %) с I, 2 (33 %) со II и 1 (17 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 45,2 (12–180) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 60,7 (3,6–140,4) см³, а индекс Ki-67 – 7,2 (1–25), у 1 (17 %) пациента индекс Ki-67 был ≥ 15 . У 1 больного в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

Группы достоверно не отличались по числу пациентов, возрасту, наличию эндокринной патологии, средней массе и объему удаленной опухоли, несмотря на разницу в абсолютных показателях в подгруппе TP-53 + IGF-2, длительности интервала от диагноза до операции. Имелся некоторый тренд ($p = 0,08$) в пользу большего размера опухоли по длиннику в подгруппе IGF-2 по сравнению с подгруппой «Прочие» и тренд в пользу большего числа микроскопически полных резекций в подгруппах TP-53 и «Прочие» по сравнению с подгруппой TP-53 + IGF-2 ($p = 0,06$ в обоих случаях). Подробные данные представлены в табл. 2.

Индекс Ki-67 был достоверно выше в подгруппах IGF-2 и TP-53 + IGF-2 по сравнению с подгруппой TP-53 ($p = 0,04$ и $p = 0,002$ соответственно). При этом различий по этому показателю между другими подгруппами не наблюдалось.

Выживаемость

В группе TP-53 не наблюдалось рецидивов, живы без признаков болезни 4 (100 %) пациента. В группе IGF-2 наблюдалось 2 (50 %) рецидива, из них 1 локальный и 1 комбинированный с поражением лег-

Таблица 1. Характеристика пациентов с I–III стадиями АКР, которым был выполнен молекулярно-генетический анализ

Table 1. Characteristics of patients with stages I–III ACC who underwent molecular genetic analysis

Показатели <i>Indicators</i>	Группа генетических исследований <i>Genetic research group</i>	Наличие мутаций в генах TP-53 и/или IGF-2 <i>Presence of mutations in the TP-53 and/or IGF-2 genes</i>		
		есть мутации <i>there are mutations</i>	нет мутаций <i>no mutations</i>	<i>p</i>
Число больных (мальчики/девочки) <i>Number of patients (male/female)</i>	18 (9/9)	12 (5/7)	6 (4/2)	
Средний возраст, месяцы <i>Average age, months</i>	61,6 (12–216)	70 (12–213)	45 (12–180)	0,6
Стадии <i>Stages</i>				
I	6 (33 %)	3 (25 %)	3 (50 %)	
II	5 (28 %)	3 (25 %)	2 (33 %)	
III	7 (39 %)	6 (50 %)	1 (17 %)	
Отсрочка от диагноза до операции, мес <i>Delay from diagnosis to surgery, months</i>	4,4 (1–8)	4,8 (2–8)	4 (1–6)	0,24
Объем удаленной опухоли (средний, см ³) <i>The volume of the removed tumor (average, cm³)</i>	222 (3,6–1608)	303 (36–1608)	61 (3,6–140)	0,08
Максимальный размер опухоли (средний, см) <i>Maximum tumor size (average, cm)</i>	6,8 (2,2–17)	7,9 (4,6–17)	5 (2,2–7,5)	0,02
Вес удаленной опухоли (средний, г) <i>Weight of the removed tumor (average, g)</i>	230 (48–710)	261,3 (61–710)	176 (48–328)	0,4
Синдром Кушинга <i>Cushing's syndrome</i>	5 (28 %)	4 (25 %)	1 (17 %)	0,46
Резекция полная <i>Resection complete</i>				
макроскопическая <i>macroscopic</i>	16	10	6	
микроскопическая <i>microscopic</i>	13	8 (66,7 %)	5 (83,3 %)	
неполная <i>incomplete</i>	2	2	–	
Терапия послеоперационная <i>Therapy in the postoperative period</i>				
митоган <i>mitotane</i>	3	3	–	
EDP-M	2	2	–	
Ki-67, среднее <i>Ki-67, mean</i>	12,1 (1–45)	14,2 (1–45)	2,8 (1–5)	0,006
≥ 15	7 (39 %)	6 (50 %)	1 (17 %)	
Рецидив <i>Relapse</i>		6 (50 %)	1 (17 %)	
метастатический <i>metastatic</i>	1	1 (II стадия/ <i>stage</i>)	–	
локальный <i>local</i>	4	3 (1 – II стадия/ <i>stage</i> , 2 – III стадия/ <i>stage</i>)	1 (III стадия/ <i>stage</i>)	0,16
комбинированный <i>combined</i>	2	2 (2 – III стадия/ <i>stage</i>)	–	
Срок от диагноза до рецидива, мес <i>Deadline from setting diagnosis before relapse, months</i>	13,7 (9,3–15,9)	13,9 (9,3–15,9)	13,1	
Срок от операции до рецидива, мес <i>Deadline from surgery before relapse, months</i>	9,1 (4,3–11,2)	9,3 (4,3–11,2)	8,1	
Живы <i>Alive</i>	11 (61 %)	7 (58 %)	4 (80 %)	

Таблица 2. Сравнительная оценка групп пациентов в зависимости от выявленных генетических аномалий

Table 2. Comparative evaluation of patient groups depending on the identified genetic abnormalities

Показатели Indicators	Подгруппы в зависимости от генетических мутаций, <i>p</i> Subgroups depending on genetic mutations, <i>p</i>					
	TP53 vs IGF2	TP53 vs TP53 + IGF2	TP53 vs Прочие/Other	IGF2 vs TP53 + IGF2	IGF2 vs Прочие/Other	TP53 + IGF2 vs Прочие/Other
Средний возраст, мес Average age, months	0,8	0,8	0,7	0,5	0,39	0,76
Средний размер по длиннику, см Average length, cm	0,6	0,3	0,15	0,4	0,08	0,12
Средний объем опухоли, см ³ Average tumor volume, cm ³	0,6	0,3	0,2	0,4	0,2	0,25
Средний вес опухоли, г Average tumor weight, g	0,9	0,7	0,8	0,6	0,9	0,5
Средний индекс Ki-67 Average index Ki-67	0,04	0,002	0,6	0,5	0,17	0,13
Интервал до операции, мес Interval before surgery, months	0,7	0,4	0,16	0,87	0,5	0,4
Микроскопически полная резекция Microscopic complete resection	0,4	0,06	—	0,2	0,4	0,06

ких. Живы без признаков заболевания 2 (50 %) пациента. В группе TP-53 + IGF-2 наблюдалось 4 (100 %) рецидива, из них 2 локальных, 1 комбинированный и 1 метастатический с поражением легких и костей. Жив с признаками болезни на момент анализа 1 пациент с III стадией. В группе «Прочие» 1 (17 %) больной с III стадией рецидивировал в ложе удаленной опухоли и погиб от прогрессирования заболевания. Остальные 5 пациентов живы.

Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в группах пациентов с наличием мутаций в исследуемых генах TP-53 и/или IGF-2 составили 45,5 % и 41,6 % соответственно при средних сроках наблюдения 79,2 ± 17,5 мес и 73,1 ± 11,9 мес соответственно против 83,3 % и 83,3 % соответственно в группе без мутаций в вышеуказанных генах при среднем сроке наблюдения 112,4 ± 16,5 соответственно и 111,2 ± 17,6 мес соответственно ($p = 0,15$ и $p = 0,18$ соответственно) (рис. 1).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе TP-53 ($n = 8$) составили 50 % и 50 % соответственно при средних сроках

наблюдения 87,2 ± 20,4 мес и 79 ± 23 мес соответственно. В группах больных, где мутация в гене TP-53 отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 62,2 % и 66,7 % соответственно при средних сроках наблюдения 94 ± 17 мес и 91,6 ± 18 мес соответственно. Разница между группами не была достоверна ($p = 0,6$ и $p = 0,5$ соответственно) (рис. 2).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе IGF-2 ($n = 8$) составили 14,3 % и 0 % соответственно при средних сроках наблюдения 33,1 ± 3,6 мес и 16,2 ± 2,7 мес соответственно. В группах больных, где мутация в гене IGF-2 отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 90 % и 90 % соответственно при средних сроках наблюдения 132,4 ± 11,7 мес и 131 ± 12,3 мес соответственно (рис. 3). Разница между группами была достоверна ($p = 0,001$ и $p = 0,0009$ соответственно).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе, в которой присутствовала комбинация мутаций в генах TP-53 и IGF-2 ($n = 4$), составили 0 % при средних сроках наблюдения 29,8 ± 3,8 мес и 13,4 ± 1,5 мес соответственно. В группах больных, где комбинация мутаций TP-53 и IGF-2

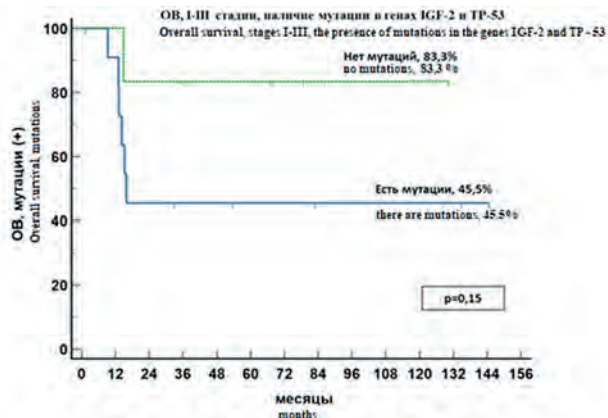

Рис. 1. Пятилетняя ОВ у пациентов с I–III стадиями при наличии мутаций в исследуемых генах TP-53 и/или IGF-2

Fig. 1. Five-year OS in patients with stages I–III in the presence of mutations in the studied TP-53 and/or IGF-2 genes

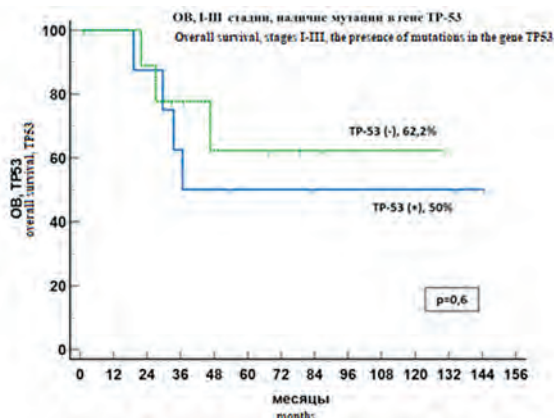

Рис. 2. Пятилетняя ОВ у пациентов с мутацией в гене TP-53 ($n = 8$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 10$)

Fig. 2. Five-year OS in patients with a mutation in the TP-53 gene ($n = 8$) compared with patients with other mutations ($n = 10$)

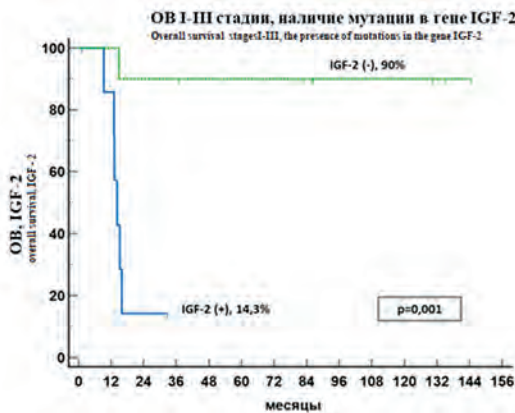


Рис. 3. Пятилетняя ОВ у пациентов с мутацией в гене *IGF-2* ($n = 8$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 10$)

Fig. 3. Five-year OS in patients with a mutation in the *IGF-2* gene ($n = 8$) compared with patients with other mutations ($n = 10$)

отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 75,2 % и 76,9 % соответственно при средних сроках наблюдения $117,4 \pm 14$ мес и $114,6 \pm 15,3$ мес соответственно. Разница между группами была достоверна ($p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно) (рис. 4).

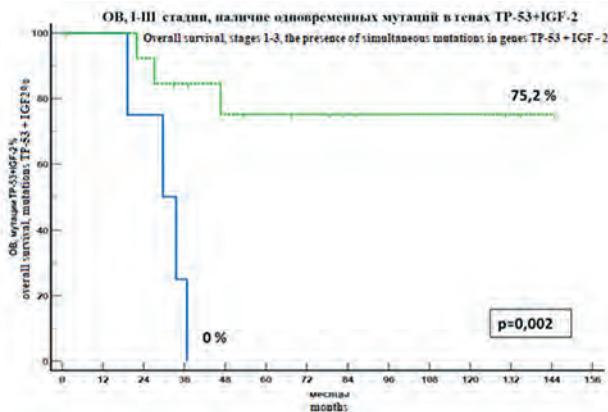


Рис. 4. Пятилетняя ОВ у пациентов с комбинированной мутацией в генах *TP-53* и *IGF-2* ($n = 4$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 14$)

Fig. 4. Five-year OS in patients with a combined mutation in the *TP-53* and *IGF-2* genes ($n = 4$) compared with patients with other mutations ($n = 14$)

Обсуждение

За последние десятилетия (эпи)генетический анализ и полногеномные исследования профилей экспрессии позволили значительно продвинуться в понимании молекулярной генетики АКР [11]. Однако рутинное использование выявляемых генетических аномалий в качестве прогностических факторов в настоящее время находится на стадии оценки [12].

Основным предполагаемым онкогеном, определяющим развитие АКР, является *IGF-2* [7, 8]. Ген *IGF-2* кодирует белок *IGF-2* и экспрессируется надпочечниками как плода, так и взрослого человека, и является частью сложной сигнальной системы, играющей важную роль в нормальном росте и развитии, выживании и пролиферации клеток, а также в злокачественных изменениях [13]. Сверхэкспрессия *IGF-2* была доказана более чем в 85 % случаев АКР, хотя в начале клональной пролиферации она может быть низкой

или отсутствовать [14, 15]. Различные исследования показали, что экспрессия мРНК *IGF-2* была в 10–20 раз выше, а экспрессия белка *IGF-2* в 8–80 раз выше при АКР по сравнению с нормальными надпочечниками или аденомами коры надпочечников. *IGF-2* активирует тирозинкиназные рецепторы, которые, в свою очередь, приводят к активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt. Затем активированный Akt способен запускать последующую активацию пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Эти пути участвуют в пролиферации, выживании и метастазировании раковых клеток [10].

Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли *TP53*, расположенного на хромосоме 17 (17p13.1). Белок p53 играет роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, стабильности генома и активации белков репарации ДНК. Согласно геномному анализу, зародышевые мутации гена *TP53* наблюдались у 50–80 % детей со спорадическим АКР. Соматические мутации гена *TP53* наблюдались также у 20–30 % пациентов со спорадическим АКР и коррелировали с плохим прогнозом [16]. При проведении иммуногистохимических исследований диффузное окрашивание p53 положительно коррелирует с повышенной экспрессией Ki-67 [7, 17]. Интересно, что частота обнаружения аномалий в гене *TP53* снижается с возрастом пациентов с АКР. В исследовании Детской онкологической группы США (COG) частота выявления мутации *TP53* в зародышевой линии снизилась с 58 % у лиц в возрасте до 12 лет до 25 % у лиц в возрасте от 12 до 20 лет, и до 3 % у пациентов старше 20 лет [18].

На настоящее время отсутствуют клинические исследования влияния выявляемых мутаций в генах *TP53* и *IGF-2* на характер течения и исходы АКР как у детей, так и у взрослых. Рутинное использование таргетных препаратов, направленных на блокирование эффектов мутированных генов, в настоящее время также находится на стадии оценки [15].

Несмотря на небольшие группы пациентов с I–III стадиями АКР, которым удалось провести генетический анализ на наличие мутаций в нашем исследовании, показано достоверное негативное влияние изменений в гене *IGF-2*. Пятилетняя ОВ и БРВ в этой группе пациентов составили 14,3 % и 0 % соответственно. Интересно, что наличие мутаций в гене *TP-53* не оказало достоверного влияния на результаты лечения, хотя ОВ и БРВ в данной группе больных были ниже, чем среди пациентов с диким типом *TP-53* (50 % против 66,7 % и 50 % против 62,2 %; $p = 0,5$ и $p = 0,6$ соответственно). Однако если мутация в гене *TP-53* сочеталась с мутацией в гене *IGF-2*, то прогноз у таких пациентов был крайне негативным с выживаемостью 0 %. Таким образом, можно предположить, что агрессивное течение АКР определяет не мутация в конкретном гене, а скорее комбинация генетических нарушений, накапливающаяся в процессе прогрессирования патологического процесса. В нашем исследовании 75 % пациентов с комбинацией

мутаций *TP-53 + IGF-2* и 50 % пациентов с мутациями в гене *IGF-2* имели III стадию заболевания и 63 % были нерадикально прооперированы, тогда как в случае изолированной мутации в гене *TP-53* или в группе без мутаций в этих генах доля больных с III стадией составила 25 % и 17 % соответственно, а нерадикально прооперированы были только 10 % в обеих группах. Более того, индекс $Ki-67 \geq 15$, показавший свое значимое влияние на выживаемость в однофакторном анализе, был достоверно выше в подгруппах с мутациями *IGF-2* и *TP-53 + IGF-2*, что позволяет предположить связь между этими факторами биологического прогноза и требует дальнейших развернутых проспективных исследований. Корреляция между агрессивным течением АКР, наличием изменений в гене *IGF-2* и высоким индексом $Ki-67$ подтверждена в ряде других исследований [15, 19].

Выводы

Таким образом, сам по себе факт наличия мутационных изменений в генах опухоли не оказал влияния на прогноз заболевания. Однако нами выделена группа пациентов, выживаемость у которых была достоверно ниже при наличии некоторых конкретных геномных изменений и/или их комбинаций. Так, если мутации в генах *TP-53* и *IGF-2* были выявлены совместно, то это достоверно негативно сказывалось на показателях выживаемости. Показатели длительной БРВ в зависимости от уровня индекса $Ki-67$, полученные в рамках этого исследования и опубликованные ранее, убедительно показывают, что этот фактор биологического прогноза, а также наличие мутаций в генах *IGF-2* и комбинированные мутации *TP-53 + IGF-2*, должны учитываться при определении тактики терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abe I., Lam A.K. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. *Histol. Histopathol.* 2021;36(3):239–48. doi: 10.14670/HH-18-277.
- Lam K.Y. Adrenal tumors in Chinese. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992;421:13–6. doi: 10.1007/BF01607133.
- Ichijo T., Ueshiba H., Nawata H., Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J.* 2020;67:141–52. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
- Sharma E., Dahal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V., Amgai B., Dahal S. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population based study. *J Clin Med Res.* 2018;10:636–40. doi: 10.14740/jocmr3503w.
- Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:667. doi: 10.1677/erc.1.01029.
- Lerario A.M., Moraitis A., Hammer G.D. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386:67–84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028.
- Mizdrak M., Kurir T.T., Božić J. The Role of Biomarkers in Adrenocortical Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2021;9(2):174. doi: 10.3390/biomedicines9020174.
- Ribeiro T.C., Jorge A.A., Almeida M.Q., de Paula Mariani B.M., Nishi M.Y., Mendonca B.B., Fragoso M.C.B.V., Latronico A.C. Amplification of the insulin-like growth factor 1 receptor gene is a rare event in adrenocortical adenocarcinomas: searching for potential mechanisms of overexpression. *Biomed Res Int.* 2014;2014:936031. doi: 10.1155/2014/936031.
- Balmant N.V., de Souza Reis R., de Oliveira Santos M., de Camargo B., Gatta G. Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries. *Cancer.* 2019;125:2638–46. doi: 10.1002/cncr.32121.
- Pereira S.S., Monteiro M.P., Costa M.M., Moreira Â., Alves M.G., Oliveira P.F., Jarak I., Pignatelli D. IGF2 role in adrenocortical carcinoma biology. *Endocrine.* 2019;66:326–37. doi: 10.1007/s12020-019-02033-5.
- Cherradi N. microRNAs as Potential Biomarkers in Adrenocortical Cancer: Progress and Challenges. *Front Endocrinol.* 2016;6:195. doi: 10.3389/fendo.2015.00195.
- Kamilaris C.D.C., Hannah-Shmouni F., Stratakis C.A. Adrenocortical tumorigenesis: Lessons from genetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101428. doi: 10.1016/j.beem.2020.101428.
- Angelousi A., Kyriakopoulos G., Nasiri-Ansari N., Karageorgou M., Kassi E. The role of epithelial growth factors and insulin growth factors in the adrenal neoplasms. *Ann Transl Med.* 2018;6:253. doi: 10.21037/atm.2018.05.52.
- Altieri B., Colao A., Faggiano A. The role of insulin-like growth factor system in the adrenocortical tumors. *Minerva Endocrinol.* 2019;44:43–57. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02882-1.
- Sandru F., Petca R.C., Carsote M., Petca A., Dumitrascu M.C., Ghemigian A. Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(4):287. doi: 10.3892/etm.2022.11216.
- Pereira S.S., Monteiro M.P., Bourdeau I., Lacroix A., Pignatelli D. Mechanisms of endocrinology: Cell cycle regulation in adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:95–110. doi: 10.1530/EJE-17-0976.
- Wanis K.N., Kanthan R. Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: A single institution case series and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015;13:117. doi: 10.1186/s12957-015-0527-4.
- Wasserman J.D., Novokmet A., Eichler-Jonsson C., Ribeiro R.C., Rodriguez-Galindo C., Zambetti G.P., Malkin D. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602–9. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6863.
- Tierney J.F., Vogle A., Poirier J., Min I.M., Finnerty B., Zarnegar R., Pappas S.G., Scognamiglio T., Ghai R., Gattuso P., Fahey T.J. 3rd, Keutgen X.M. Expression of programmed death ligand 1 and 2 in adrenocortical cancer tissues: An exploratory study. *Surgery.* 2019;165:196–201. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.086.51.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2022. Принята в печать: 06.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 20.04.2022. Accepted for publication: 06.05.2022.

Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема

Л.Л. Рабаева¹, Н.В. Жуков^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Введение. Несмотря на значимые успехи в области профилактики, тошнота и рвота (ТИР), вызываемые цитостатической терапией, продолжают представлять существенную клиническую проблему для пациентов онкогематологического профиля, при этом зачастую оставаясь за пределами зоны внимания детских онкологов и гематологов.

Цель исследования – проведение сравнения частоты встречаемости ТИР согласно данным, полученным из первичной медицинской документации (ретроспективная группа), и данным, полученным в процессе оценки ТИР с использованием модифицированного опросника и специализированных шкал (проспективная группа).

Материалы и методы. В ретроспективную группу вошли 52 пациента, получивших 178 циклов высокоэметогенной противоопухолевой терапии со стандартной антиэметической профилактикой с 01.02.2020 по 01.08.2020, в проспективную – 88 больных, получивших 456 циклов аналогичной противоопухолевой терапии со стандартной профилактикой ТИР с 01.10.2020 по 01.07.2021.

Результаты. Несмотря на то, что группы были сопоставимы по основным характеристикам пациентов, режимам химиотерапии и режиму профилактики ТИР, частота полного контроля ТИР между ними значимо отличалась: при анализе первичной документации выяснилось, что полный контроль ТИР в остром, отсроченном и общем периодах наблюдается в 82 %, 86 %, 82 % циклов соответственно, в то время как при оценке ТИР при помощи специализированных опросников отсутствие этих осложнений отмечено лишь в 68 %, 52 %, 43 % циклов соответственно. Таким образом, если ориентироваться на стандартные инструменты фиксации осложнений (дневниковые записи, листы назначений), более чем у 80 % детей, получающих высокоэметогенную цитостатическую терапию, удается достигнуть полного контроля ТИР, и данное осложнение действительно не представляет клинически значимой проблемы. Однако при использовании опросника и специализированных шкал становится очевидным, что половины детей продолжают страдать от ТИР, несмотря на проводимую стандартную профилактику этого осложнения.

Выводы. Проведенный анализ показывает, что частота развития ТИР при проведении рутинной антиэметической профилактики явно недооценена, и отчасти из-за этого ТИР остается за пределами внимания детских онкологов и гематологов. Для адекватной оценки истинной частоты развития ТИР и соответственно определения потребности в улучшении существующих подходов к их профилактике, ключевую роль должны играть специализированные опросники и шкалы, которые в полной мере позволяют «визуализировать» данное осложнение.

Ключевые слова: тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, антиэметики, шкалы и опросники для оценки тошноты и рвоты, дети и подростки

Для цитирования: Рабаева Л.Л., Жуков Н.В. Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):46–53.

Информация об авторах

Л.Л. Рабаева: врач-детский онколог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии 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., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Вклад автора

Л.Л. Рабаева: сбор данных, анализ полученных данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Н.В. Жуков: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

The chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. Hidden problem

L.L. Rabaeva¹, N.V. Zhukov^{1,2}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Despite significant advances in prevention, chemotherapy-induced (cytostatic therapy) nausea and vomiting (CINV) continues present a significant clinical problem for patients oncohematological profile, while often remaining outside areas of attention of pediatric oncologists and hematologists.

The aim of the study – frequency comparison of occurrence CINV according to data obtained from the medical database documentation (retrospective group) and data obtained in the process assessment of CINV using a modified questionnaire and specialized scales (prospective group).

Materials and methods. The retrospective group included 52 patients who received 178 cycles of highly emetogenic anticancer therapy with standard antiemetic prophylaxis from 02/01/2020 to 08/01/2020, in prospective – 88 patients who received 456 cycles of a similar anticancer therapy with standard CINV prophylaxis from 10/01/2020 until 07/01/2021.

Results. Although the groups were comparable in terms of key patient characteristics, chemotherapy regimens, and regimen prevention of CINV, the frequency of complete control of CINV between them is significantly was different: when analyzing the primary documentation, it turned out that the complete control of CINV in the acute, delayed and general periods is observed in 82 %, 86 %, 82 % cycles, while when assessing CINV using specialized questionnaires, the absence of these complications was noted only in 68 %, 52 %, 43 % of cycles. Thus, if we focus on standard tools fixing complications (diary entries, prescription lists), in more than 80 % of children receiving highly emetogenic cytostatic therapy it is possible to achieve complete control of CINV, and this complication does not really pose a clinically significant problem. However, when using a questionnaire and specialized scales, it becomes obvious that that more than half of children continue to suffer from CINV despite the standard prophylaxis of this complication.

Conclusion. In this way, the analysis performed shows that the frequency of development of CINV during routine antiemetic prophylaxis is clearly underestimated, and, in part, due to this CINV and remains outside the attention of pediatric oncologists and hematologists. For an adequate assessment of the true incidence of CINV and, accordingly, determining the need for improvement of existing approaches to their prevention, a key role should be played specialized questionnaires and scales that fully allow “visualize” this complication.

Key words: nausea and vomiting induced by cytostatic therapy, antiemetic therapy, antiemetics, scales and questionnaires for assessments of nausea and vomiting, children and adolescents

For citation: Rabaeva L.L., Zhukov N.V. The chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. Hidden problem. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):46–53.

Information about the authors

L.L. Rabaeva: Pediatric Oncologist Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology 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 of Ministry of Health of Russia, Assistant Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 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

Authors' contribution

L.L. Rabaeva: data collection, analysis of the data obtained, analysis of 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

N.V. Zhukov: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, writing the text of the article, scientific edition of the article, composing a resume

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

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

Введение

Тошнота и рвота (ТИР) – наиболее частые осложнения противоопухолевой терапии. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР достигнут большой прогресс, позволивший значимо снизить остроту проблемы, однако и в настоящее время в детской практике она далека от окончательного решения.

Одной из ключевых проблем в разработке и оптимизации профилактики и лечения ТИР у детей долгое время являлось отсутствие возможности проведения крупных исследований с учетом трудности объективной оценки данных осложнений противоопухолевой терапии в педиатрической практике. Так, например, еще десять с небольшим лет назад валидированные методы оценки ТИР у детей отсутствовали, что значимо затрудняло проведение педиатрических исследований противорвотной терапии, в результате чего большинство рекомендаций по профилактике ТИР в педиатрии являлись копией таковых для взрослых [1].

Оценка ТИР у взрослых пациентов является относительно простым событием. Взрослые могут описать интенсивность, продолжительность и частоту ТИР, ориентируясь на свои ощущения [2–4]. Дети же, как показывают исследования [5–7], не могут в полной мере охарактеризовать ТИР. К сожалению, и рутинная оценка ТИР другими лицами, вовлеченными в процесс наблюдения за детьми, получающими противоопухолевое лечение (родители и врачи), согласно имеющимся публикациям [8–11], также показала весомую недооцененность проблемы.

Очевидно, что для возможности стандартизированной оценки ТИР у детей, получающих противоопухолевую терапию, необходимы ориентированные на детский возраст опросники и шкалы, позволяющие адекватно оценивать ТИР. И недавно такие специализированные инструменты были разработаны и валидированы [12, 13], что позволило проводить полноценные исследования в детской практике и разработать педиатрические рекомендации [14–17] уже на основании «детских» исследований.

Цель нашего исследования – проведение сравнения данных, полученных с помощью современного модифицированного опросника и специализированных шкал, с данными, извлеченными из стандартной медицинской документации пациентов, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) для оценки эффективности существующих методов оценки ТИР у детей в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В исследование включены все пациенты, которые находились в отделении с 01.02.2020 по 01.07.2021 и получали высокоэметогенную химиотерапию (ХТ) (вероятность развития рвоты без профилактического использования антиэметиков составляла > 90 %) согласно классификации эметогенности Детской онкологической группы Онтарио (Pediatric Oncology Group of Ontario, POGO) [18] и при этом не имели других потенциальных причин для развития ТИР (новообразование головного мозга, кишечные инфекции, обструкция органов желудочно-кишечного тракта и т. д.), кроме проводимой им противоопухолевой терапии.

Все пациенты получали стандартный режим противорвотной профилактики, одобренный и рутинно применяемый в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанный в соответствии с международными клиническими рекомендациями по профилактике ТИР [14].

Стандартная схема антиэметической профилактики на фоне высокоэметогенной ХТ, используемая в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включает глюкокортикоид (дексаметазон), антагонист NK1-рецептора и блокатор 5HT₃-рецептора в дни проводимой цитостатической терапии (табл. 1).

В ретроспективной группе анализу подвергнута первичная медицинская документация (дневниковые записи и листы назначений, содержащиеся в историях болезни).

При анализе историй болезни оценивалась эффективность профилактики ТИР по интенсивности и длительности этих осложнений (наличие тошноты и количество эпизодов рвоты, необходимость в назначении терапии спасения в дни ХТ и последующие 4 дня после завершения цитостатического лечения), а также характеристики пациентов (пол, возраст, диагноз) и режимов ХТ (длительность, содержание препаратов из группы платины). Также проведено сравнение дневниковых записей (фиксация ТИР в дневниковых записях лечащими врачами) и листов назначений (введенные дополнительные противорвотные препараты).

В проспективной группе законные представители всех пациентов в возрасте до 14 лет и больные старше 14 лет дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Для оценки ТИР в проспективной группе использовался опросник MASCC (Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке) Antiemesis Tool и графические шкалы Baxter Animated Retching Faces (BARF) (оценка ТИР у детей) и Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT) (оценка тошноты у детей). С учетом подросткового возраста пациентов, включенных в исследование, опросник для оценки ТИР, разработанный ассоциацией сопроводительной терапии при онкологических заболеваниях у взрослых, адаптирован нами для возможности оценки ТИР в исследуемой возрастной популяции. Модифицированный опросник оценки ТИР представляет собой шкалу из 10 пунктов для оценки острой и отсроченной ТИР (рис. 1, 2). Помимо опросника параллельно использовались и вышеупомянутые специализированные шкалы оценки детской ТИР (рис. 3, 4).

Графическая шкала оценки ТИР BARF позволяет оценить ее в балльной системе от 0 до 10, где 0 – это отсутствие тошноты и 10 – рвота (см. рис. 3).

Шкала PeNAT предусматривает оценку изолированной тошноты в балльной системе от 1 до 4, где 1 – это отсутствие тошноты и 4 – выраженная тошнота (см. рис. 4).

Таблица 1. Стандартный режим противорвотной профилактики при высокоэметогенной ХТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Table 1. Standard antiemetic prophylaxis regimen for of highly emetogenic chemotherapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Группа <i>Group</i>	Препарат <i>Drug</i>	Дозы препаратов <i>Drug doses</i>
Антагонист NK1-рецептора <i>NK1-antagonist receptor</i>	Апрепитант <i>Aprepitant</i>	Дети старше 6 месяцев: - 1-й день: 3 мг/кг (максимум – 125 мг) перорально 1 раз в сутки; - 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум – 80 мг) перорально 1 раз в сутки <i>Children over 6 months old:</i> - <i>day 1: 3 mg/kg (maximum – 125 mg) orally once a day;</i> - <i>days 2 and 3: 2 mg/kg (maximum – 80 mg) orally once a day</i>
Глюкокортикоид <i>Glucocorticoid</i>	Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	По схеме 12–10–8–6–4–2 мг (в зависимости от площади поверхности тела) в дни введения цитостатиков <i>According to the scheme 12–10–8–6–4–2 mg (depending on the area body surface) on the days of administration of cytostatics</i>
Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов <i>Antagonist 5-HT3 receptors</i>	Ондансетрон <i>Ondansetron</i>	5 мг/м ² (0,15 мг/кг; максимум – 8 мг) внутривенно/перорально перед терапией однократно, а затем каждые 12 ч в дни введения цитостатиков <i>5 mg/m² (0.15 mg/kg; maximum – 8 mg) intravenously/orally before therapy once, and then every 12 hours on the days of the introduction of cytostatics</i>

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

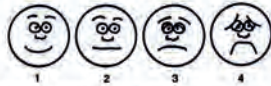
Вчера Вам ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.

1. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии **Да** **Нет** была ли у Вас рвота?

2. Если у Вас была рвота, сколько раз Вас рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.

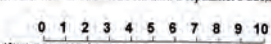
3. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии **Да** **Нет** была ли у Вас тошнота?

4. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности тошноты в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

5. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно не спит, как обычно Сонный (спит) весь день

Рис. 1. Оценка острой ТИР

Fig. 1. Assessment of acute nausea and

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)


Вы закончили получать этот цикл химиотерапии и заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оцените, что произошло за эти 4 дня:

6. Была ли у Вас рвота 24 часа спустя или более после полного окончания **Да** **Нет** химиотерапии?

7. Если у Вас была рвота спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).


8. Была ли у Вас тошнота 24 часа спустя или более после окончания **Да** **Нет** химиотерапии?

9. Если у Вас была тошнота, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

10. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно не спит, как обычно Сонный (спит) весь день

Рис. 2. Оценка отсроченной ТИР

Fig. 2. Assessment of delayed nausea and vomiting

Как вы оцениваете выраженность ТИР за прошедший день (выберите и обведите наиболее подходящую Вашим ощущениям картинку)?

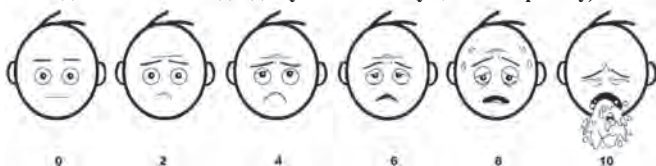


Рис. 3. Шкала оценки ТИР BARF

Fig. 3. BARF Nausea and Vomiting Scale

Как Вы оцениваете выраженность ТОШНОТЫ за прошедший день (выберите и обведите наиболее подходящую Вашим ощущениям картинку)?

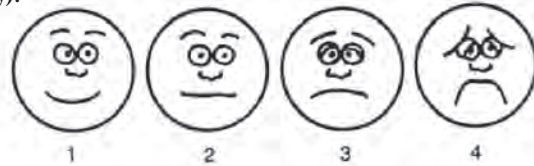


Рис. 4. Шкала оценки тошноты PeNAT

Fig. 4. PeNAT Nausea Rating Scale

Острая ТИР в проспективной группе оценивалась ежедневно во все дни проведения ХТ (от начала введения цитостатиков до +24 ч с момента окончания ХТ), отсроченная ТИР (+25–120 ч) оценивалась однократно за весь период на 5-й день от окончания ХТ.

При несовпадении выраженности ТИР между различными используемыми шкалами для оценки выбирался наихудший из показателей.

Основные понятия:

1. Острая рвота – рвота, которая развивается в интервале между началом введения ХТ и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

2. Отсроченная рвота – рвота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

3. Общая рвота – рвота, возникающая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

4. Острая тошнота – тошнота, которая развивается в интервале между началом введения ХТ и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

5. Отсроченная тошнота – тошнота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

6. Общая тошнота – тошнота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

7. Полный контроль рвоты (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования препаратов спасения (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) за оцениваемый период.

8. Полный контроль ТИР (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования препаратов спасения (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) и отсутствие тошноты (1 балл по шкале PeNAT) за оцениваемый период.

9. Лекарственные средства (терапия) спасения – дополнительные (помимо предусмотренных режимом профилактики ТИР) противорвотные медикаменты и/или дополнительные дозы противорвотных препаратов, используемые для контроля ТИР, возникших несмотря на используемую профилактику.

Сбор данных и статистический анализ

Полученные данные обеих групп заносились в специально разработанную базу в программе Excel.

Статистический анализ проведен при помощи программы IBM SPSS 21 (IBM, США). Построены описательные статистики, вычислены доверительные интервалы, различия между группами оценены методом хи-квадрат.

Результаты

В ретроспективную группу включены 52 пациента, получавшие лечение с 01.02.2020 по 01.08.2020, в проспективную – 88 больных, лечение которым проводилось с 01.10.2020 по 01.07.2021 (табл. 2).

За период исследования больным в ретроспективной группе проведено 178 циклов ХТ (медиана числа циклов – 3), в проспективной группе – 456 циклов (медиана числа циклов – 3).

Пациенты в анализируемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу (см. табл. 2).

В обеих группах большинство больных страдали солидными опухолями (72,2 % vs 81,8 %), среди которых наиболее часто встречалась саркома Юинга (16,7 % vs 25 %), остеосаркома (25,9 % vs 21,6 %), другие виды сарком/мезенхимальные опухоли (16,7 % vs 22,7 %), назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома (7,4 % vs 5,7 %) и герминогенно-клеточные опухоли (5,5 % vs 6,8 %). Доля детей с гемобластомами в ретроспективной (27,8 %) группе в числовом выражении оказалась несколько выше, чем в проспективной (18,2 %), однако различие не достигло статистической значимости (см. табл. 2).

Таблица 2. Характеристика исследуемых пациентов

Table 2. Characteristics of the studied patients

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 54) Retrospective group (n = 54)	Проспективная группа (n = 88) Prospective group (n = 88)
Пол (м/ж) Gender (m/f)	28/26	47/41
Возраст*, годы Age*, years	14,7 (10,1–17,9)	14,2 (9,1–17,8)
Солідные опухоли Solid tumors	39 (72,2 %)	72 (81,8 %)
саркома Юинга Ewing's sarcoma	9 (16,7 %)	22 (25 %)
остеосаркома osteosarcoma	14 (25,9 %)	19 (21,6 %)
другие саркомы/мезенхимальные опухоли other sarcomas/mesenchymal tumors	9 (16,7 %)	20 (22,7 %)
назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома nasopharyngeal/lymphoepithelioma-like carcinoma	4 (7,4 %)	5 (5,7 %)
герминогенно-клеточные опухоли germ cell tumors	3 (5,5 %)	6 (6,8 %)
Гемобластозы Hemoblastoses	15 (27,8 %)	16 (18,2 %)

Примечание. * – возраст на момент начала первого оцениваемого цикла ХТ.

Note. * – age at start of first cycle of chemotherapy being evaluated.

Однодневные циклы ХТ в обеих исследуемых группах значительно уступали многодневным, лидирующими из которых стали 5-дневные и 3-дневные. Доля пациентов, получавших платиносодержащие режимы ХТ, оказалась несколько выше в ретроспективной группе (26,9 % vs 20,4 %), однако различия между группами не были статистически значимы (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика режимов ХТ

Table 3. Characteristics of chemotherapy regimens

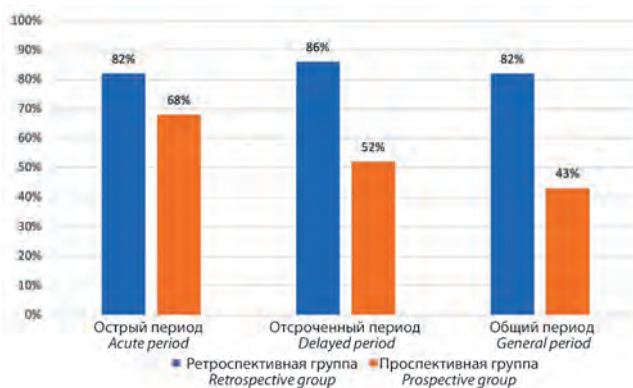
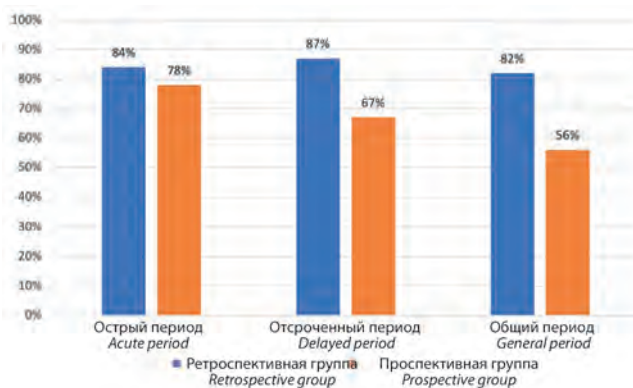
Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)
Однодневные One day	58 (32,6 %)	101 (22,2 %)
Многодневные Multi-day	120 (67,4 %)	355 (77,8 %)
2-дневные two-day	21 (11,8 %)	103 (22,6 %)
3-дневные three-day	38 (21,3 %)	95 (20,8 %)
4-дневные four-day	11 (6,2 %)	–
5-дневные five-day	39 (21,9 %)	157 (34,4 %)
7-дневные seven-day	11 (6,2 %)	–
Платиносодержащие режимы Platinum modes	48 (26,9 %)	93 (20,4 %)
цисплатинсодержащие cisplatin-containing	31 (17,4 %)	72 (15,8 %)
высокие дозы цисплатина (≥ 100 мг/м ²) high dose cisplatin (≥ 100 mg/m ²)	28 (15,7 %)	63 (13,8 %)
высокие дозы карбоплатина (AUC ≥ 8) high dose carboplatin (AUC ≥ 8)	5 (2,8 %)	7 (1,5 %)

Однако, несмотря на сопоставимость анализируемых групп по основным демографическим показателям, режимам ХТ и одинаковую антиэметическую профилактику, доля больных, у которых было зафиксировано развитие ТИР, значительно отличалась. Так, согласно записям в историях болезни, служивших источником анализируемой информации в ретроспективной группе, ТИР отсутствовали у подавляющего большинства больных – полного контроля в остром, отсроченном и общем периодах удалось добиться в 82 %, 86 %, 82 % циклов ХТ соответственно. Напротив, в проспективной группе, где развитие ТИР оценивалось при помощи опросника и шкал, ТИР отмечались у большинства больных, а полного контроля ТИР удалось добиться лишь в 68 %, 52 %, 43 % циклов соответственно в тех же оцениваемых периодах. За исключением контроля острой рвоты все различия между группами оказались высоко статистически значимыми – $p < 0,001$ (табл. 4, рис. 5, 6).

При этом интересно отметить, что показатели, косвенно свидетельствующие о факте развития ТИР, которые в силу особенностей законодательного регулирования должны были вноситься в историю болезни вне зависимости от субъективного отношения врача к проблеме ТИР, – необходимость использования

Таблица 4. Контроль ТИР в проспективной и ретроспективной группах
Table 4. Control of CINV in the prospective and retrospective groups

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)	p
Контроль острой тошноты Control of acute nausea	146 (82 %)	310 (68 %)	< 0,001
Контроль отсроченной тошноты Control of delayed nausea	153 (86 %)	237 (52 %)	< 0,001
Контроль общей тошноты Control of general nausea	146 (82 %)	198 (43 %)	< 0,001
Контроль острой рвоты Control of acute vomiting	149 (84 %)	356 (78 %)	0,113
Контроль отсроченной рвоты Control of delayed vomiting	155 (87 %)	306 (67 %)	< 0,001
Контроль общей рвоты Control of general vomiting	146 (82 %)	254 (56 %)	< 0,001


Рис. 5. Контроль тошноты в проспективной и ретроспективной группах
Fig. 5. Control of nausea in prospective and retrospective groups

Рис. 6. Контроль рвоты в проспективной и ретроспективной группах
Fig. 6. Control of vomiting in prospective and retrospective groups

дополнительных противорвотных препаратов (терапия спасения), были сопоставимы между группами (табл. 5).

Не может ни привлечь внимание сопоставление дневниковых записей, отражающих частоту фиксации факта развития ТИР у пациентов лечащими врачами,

Таблица 5. Профилактика отсроченной рвоты и терапия спасения в ретроспективной и проспективной группах
Table 5. Prevention of delayed emesis and salvage therapy in retrospective and prospective groups

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)	p
Потребность в терапии спасения в остром периоде The need for therapy rescue in acute period	69 (39 %)	141 (31 %)	0,852
Потребность в терапии спасения в отсроченном периоде The need for therapy rescue in delayed period	85 (48 %)	206 (45 %)	0,417

с листами назначений, отражающих потребность в дополнительной противорвотной терапии, а значит, свидетельствующих не просто о факте наличия ТИР, а о факте присутствия выраженного осложнения, требующего дополнительной медикаментозной терапии, в ретроспективной группе (табл. 6). Так, при формальном наличии ТИР в остром периоде лишь в 18 % циклов назначение дополнительных лекарственных противорвотных средств требовалось в 39 % циклов. Аналогично в отсроченном периоде необходимость в назначении препаратов спасения отмечена в 48 % случаев, но при этом отсроченная ТИР, согласно дневниковым записям, выявлена лишь после 14 % циклов ХТ. При этом в проспективной группе доля циклов, в которых потребовалось назначение дополнительных антиэметических препаратов, была практически сопоставима с долей циклов, в которых отмечалось развитие ТИР в остром и отсроченном периодах (табл. 7).

Таблица 6. Сопоставление дневниковых записей и листов назначений в ретроспективной группе
Table 6. Comparison of diary entries and appointment sheets in a retrospective group

Периоды оценки Assessment periods	Общая ТИР General CINV	Потребность в терапии спасения The need for therapy salvation	p
Острый Acute	30 (18 %)	69 (39 %)	< 0,001
Отсроченный Delayed	25 (14 %)	85 (48 %)	< 0,001

Таблица 7. Сопоставление данных опросника и листов назначений в проспективной группе
Table 7. Comparison of questionnaire data and prescription sheets in the prospective group

Периоды оценки Assessment periods	Общая ТИР General CINV	Потребность в терапии спасения The need for therapy salvation	p
Острый Acute	145 (32 %)	141 (31 %)	0,139
Отсроченный Delayed	218 (48 %)	206 (45 %)	0,418

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало неадекватную оценку ТИР, ассоциированных с цитостатической терапией, лечащими врачами, не использующими специализированные методы оценки этих осложнений.

Учитывая, что в двух сравниваемых группах дети не имели отличий по демографическим показателям, имели схожие нозологические формы заболевания, получали схожие режимы ХТ и идентичную схему противорвотной профилактики, а группы различались лишь методом фиксации факта развития ТИР, очевидно, что различия (и весьма значимые различия) в частоте развития ТИР не являются истинными, а обусловлены недооценкой частоты развития этих осложнений в ретроспективной группе. Таким образом, при ориентировке на дневниковые записи создается впечатление, что проблема ТИР у детей, получающих высокоэметогенную ХТ, практически решена и более 80 % не испытывают этих осложнений на фоне стандартной противорвотной профилактики. Однако при применении специализированных методов фиксации ТИР (опросники, шкалы) очевидным становится, что проблема далека от решения, так как используемые режимы не позволяют избежать развития ТИР более чем у половины наших пациентов, получающих высокоэметогенную терапию.

С нашей точки зрения, валидность полученных результатов подтверждается как минимум двумя фактами. Во-первых, результаты, полученные в проспективной группе, совпадают с данными международных исследований, оценивающих эффективность режимов противорвотной профилактики, стандартно рекомендуемых для использования у детей при высокоэметогенной ХТ [19–21]. Так, например, в исследовании индийских авторов, которое послужило поводом для регистрации апрепитанта в качестве 3-го компонента профилактики ТИР у детей, частота полного контроля ТИР составила 48 % [19], в другом исследовании, проведенном в европейских и американских центрах, она была даже ниже – 40 % [20].

Во-вторых, частота развития ТИР в проспективной группе практически полностью совпала с потребностью в назначении терапии спасения, в то время как в ретроспективной группе частота назначения терапии спасения значимо превосходила частоту фиксации

факта наличия ТИР, формально являющихся поводом для ее назначения. Так, в ретроспективной группе в остром периоде дополнительные антиэметические препараты назначались в 2 раза чаще, чем это требовалось согласно дневниковым записям лечащих врачей, в отсроченном же периоде данное соотношение отличалось и вовсе практически в 4 раза.

Таким образом, для возможности адекватной оценки ТИР в детской популяции несомненную роль играют специализированные шкалы. Стандартизированные шкалы BARF и PeNAT показали свою эффективность как в ряде крупных педиатрических исследований [22–26], так и в нашем исследовании. Однако помимо вышеописанных шкал нельзя не отметить и практическую значимость модифицированного опросника. Опросник MASCC Antiemesis Tool уже давно зарекомендовал себя в качестве стандарта оценки ТИР, ассоциированных с ХТ, у взрослых пациентов [27, 28]. Данный опросник, как уже было сказано выше, мы модифицировали с учетом подросткового возраста нашей исследуемой популяции. Комбинированное применение специализированных шкал и модифицированного опросника показало свою несомненную эффективность в нашем проспективном исследовании при оценке ТИР.

Однако, как нам кажется, речь идет не просто о более точной фиксации факта развития ТИР и констатации недооценки риска развития этих осложнений в рутинной клинической практике. Полученные данные свидетельствуют о наличии противоречия между отношением к ТИР как к уже решенной проблеме и реальной картиной в данной области. А значит, свидетельствуют об острой необходимости разработки и внедрения новых, более эффективных подходов к профилактике ТИР у детей и подростков, получающих высокоэметогенную ХТ.

Заключение

Специализированные опросники и шкалы, ориентированные под детский возраст, позволяют выявить реальный риск развития ТИР у детей, получающих высокоэметогенную ХТ, в то время как методы оценки, используемые в рутинной клинической практике, не позволяют адекватно понять существующую проблему, тем самым преуменьшая потребность в новых методах профилактики ТИР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жуков Н.В., Казакова Л.Л., Новичкова Г.А. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(4):205–23. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223. [Zhukov N.V., Kazakova L.L., Novichkova G.A. The prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving cancer treatment: the current status and possibilities for improvement. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):205–23. (In Russ.)].
2. Coates A., Abraham S., Kaye S.B., Sowerbutts T., Frewin C., Fox R.M., Tattersall M.H. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(2):203–8. doi: 10.1016/0277-5379(83)90418-2.
3. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., Childs A.M., Ellis P.M., Dunn S.M., Tattersall M.H. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189–95. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010548.

4. de Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz P.I., Djontono J., Beurden V., Stoter G., Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer*. 1997;76(8):1055–61. doi: 10.1038/bjc.1997.507.
5. Köseoglu V., Kürekçi A.E., Sarici U., Atay A.A., Ozcan O. Comparison of the efficacy and side-effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. *Eur J Pediatr*. 1998;157(10):806–10. doi: 10.1007/s004310050940.
6. Dick G.S., Meller S.T., Pinkerton C.R. Randomised comparison of ondansetron and metoclopramide plus dexamethasone for chemotherapy induced emesis. *Arch Dis Child*. 1995;73(3):243–5. doi: 10.1136/adc.73.3.243.
7. Alvarez O., Freeman A., Bedros A., Call S.K., Volsch J., Kalbermatter O., Halverson J., Convy L., Cook L., Mick K. Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(2):145–50. doi: 10.1097/00043426-199505000-00008.
8. Zeltzer L.K., LeBaron S., Zeltzer P.M. A prospective assessment of chemotherapy-related nausea and vomiting in children with cancer. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1984;6(1):5–16. PMID: 6711763.
9. Zeltzer L., LeBaron S., Zeltzer P.M. The effectiveness of behavioral intervention for reduction of nausea and vomiting in children and adolescents receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984;2(6):683–90. doi: 10.1200/JCO.1984.2.6.683.
10. Phipps S., Dunavant M., Jayawardene D., Srivastava D.K. Assessment of health-related quality of life in acute in-patient settings: use of the BASES instrument in children undergoing bone marrow transplantation. *Int J Cancer Suppl*. 1999;12:18–24. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(1999)83:12+<18::aid-ijc5>3.0.co;2-1.
11. Freyer D.R., Lin L., Mack J.W., Maurer S.H., McFatrigh M., Baker J.N., Jacobs S.S., Lucas N., Withycombe J.S., Tomlinson D., Villabroza K.R., Waldron M.K., Hinds P.S., Reeve B.B. Lack of Concordance in Symptomatic Adverse Event Reporting by Children, Clinicians, and Caregivers: Implications for Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1623–34. doi: 10.1200/JCO.21.02669.
12. Baxter A.L., Watcha M.F., Baxter W.V., Leong T., Wyatt M.M. Development and validation of a pictorial nausea rating scale for children. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1542–9. doi: 10.1542/peds.2010-1410.
13. Dupuis L.L., Taddio A., Kerr E.N., Kelly A., MacKeigan L. Development and validation of the pediatric nausea assessment tool for use in children receiving antineoplastic agents. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1221–31. doi: 10.1592/phco.26.9.1221.
14. Paw Cho Sing E., Robinson P.D., Flank J., Holdsworth M., Thackray J., Freedman J., Gibson P., Orsey A.D., Patel P., Phillips R., Portwine C., Raybin J.L., Cabral S., Sung L., Dupuis L.L. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27646. doi: 10.1002/pbc.27646.
15. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., Flank J., Holdsworth M.T., Gibson P., Orsey A., Portwine C., Freedman J., Madden J.R., Phillips R., Sung L., Dupuis L.L. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10). doi: 10.1002/pbc.26542.
16. Dupuis L.L., Robinson P.D., Boodhan S., Holdsworth M., Portwine C., Gibson P., Phillips R., Maan C., Stefin N., Sung L.; Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1506–12. doi: 10.1002/pbc.25063.
17. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., Phillips R., Portwine C., Gibson P., Maan C., Stefin N., Sung L., Dupuis L.L. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1144–51. doi: 10.1002/pbc.25955.
18. POGO Emetogenicity Classification Guideline Final-rev-250111.2019 Aug 11. Available from: https://www.pogo.ca/_media/File/guidelines/POGO%20Emetogenicity%20Classification%20Guideline%20Final-rev-%20250111.pdf.
19. Bakhshi S., Batra A., Biswas B., Dhawan D., Paul R., Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3229–37. doi: 10.1007/s00520-015-2714-9.
20. Kang H.J., Loftus S., Taylor A., DiCristina C., Green S., Zwaan C.M. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):385–94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6.
21. Dupuis L.L., Nathan P.C. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs*. 2010;12(1):51–61. doi: 10.2165/11316190-000000000-00000.
22. Carroll C., Clinton F., Smith A., Fox A., Capra M., Pears J., Owens C. Revised antiemetics guidelines and the impact on nutritional status during induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27386. doi: 10.1002/pbc.27386.
23. Flank J., Nadeem K., Moledina S., Khanna M., Schindera C., Punnett A., Dupuis L.L. Nausea and vomiting in children and adolescents receiving intrathecal methotrexate: A prospective, observational study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10). doi: 10.1002/pbc.26603.
24. Flank J., Schechter T., Gibson P., Johnston D.L., Orsey A.D., Portwine C., Sung L., Dupuis L.L. Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents: a multi-center, feasibility study. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):549–55. doi: 10.1007/s00520-017-3864-8.
25. Flank J., Sparavalo J., Vol H., Hagen L., Stuhler R., Chong D., Courtney S., Doyle J.J., Gassas A., Schechter T., Dupuis L.L. The burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children receiving hematopoietic stem cell transplantation conditioning: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1294–9. doi: 10.1038/bmt.2017.112.
26. Kovacevic A., Sivananthan A., Patel R., Patel P., Vennettilli A., Paw Cho Sing E., Zupanec S., Alexander S., Sung L., Dupuis L.L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting from oral chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: feasibility study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;bmjpcare-2019-002022. doi: 10.1136/bmjpcare-2019-002022.
27. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C., Eaby B., Velders L., Rittenberg C., Gralla R.J. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(2):148–59. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.10.018.
28. Warr J.K., Chambers C.R., Cusano F.L., Cuthbert C.A., Mah M.S. Feasibility of using the Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool for assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting at the Tom Baker Cancer Centre. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(5):348–57. doi: 10.1177/1078155214540317.

Статья поступила в редакцию: 25.05.2022. Принята в печать: 30.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.05.2022. Accepted for publication: 30.05.2022.

Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Контактные данные: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, обусловленный мутацией в онкосупрессорном гене *NF1* и встречающийся с частотой 1:3000 населения. У больных НФ1 развиваются множественные кожные, подкожные и плексиформные нейрофибромы (ПН), которые вызывают серьезные косметические дефекты внешности. Так как в клиническую практику до сих пор не внедрен эффективный способ терапии НФ1, позволяющий полностью избавиться от множественных новообразований, методом выбора для лечения кожных и подкожных нейрофибром остается хирургическое удаление или использование методов фотодеструкции. Однако ПН характеризуются инфильтративным ростом, в связи с чем их полное удаление зачастую невозможно. Поэтому хирургическая тактика показана при локализованных формах ПН и в экстренных ситуациях при их локализации вблизи жизненноважных структур или при наличии масс-эффекта. Более того, даже стандартное иссечение кожных и подкожных нейрофибром может спровоцировать образование и рост новых опухолей, что обусловлено ролью иммунной системы в развитии нейрофибром при НФ1 – инициаторами роста нейрофибром служат дегранулирующие тучные клетки. Во избежание диссеминации опухолей важно также соблюдение принципов антибластики. Поэтому наиболее перспективно комплексное лечение НФ1 с применением классического подхода, хирургического лазера, кетотифена и ингибитора митоген-активируемой киназы. Данный метод может быть рекомендован для лечения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, а также спорадических неоплазм, резистентность которых обусловлена соматической мутацией в гене *NF1*. Целью лечения НФ1 является улучшение качества жизни пациента в целом и снижение болевого синдрома с использованием комплексного мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, инициация онкогенеза, комплексное лечение, нейрофибромы, рецидив, хирургический лазер

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):54–9.

Информация об авторах

Р.Н. Мустафин: к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины БашГМУ, e-mail: ruji79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, ResearcherID: S-2194-2018, SPIN-код: 4810-2534

Вклад авторов

Р.Н. Мустафин: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, редактирование текста рукописи, составление резюме

Questions on surgical treatment of neurofibromatosis type 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome caused by a mutation in tumor suppressor gene *NF1*. The disease occurs with a frequency of 1:3000 of the population. Typical manifestations of NF1 are multiple cutaneous, subcutaneous and plexiform neurofibromas, which cause serious cosmetic defects in the appearance of patients. Since an effective method for the treatment of NF1 has not yet been introduced into clinical practice, which makes it possible to completely get rid of multiple neoplasms, surgical removal or the use of photodestruction methods remains the method of choice for the treatment of cutaneous and subcutaneous neurofibromas. However, plexiform neurofibromas infiltratively grow into the surrounding tissues, so their complete excision is often impossible. Therefore, surgical excision is indicated for localized forms of plexiform neurofibromas and in emergency situations when they are located near vital structures or in the presence of a mass effect. Moreover, excision of cutaneous and subcutaneous neurofibromas may initiate formation and growth of new tumors. This is due to the degranulation of mast cells in response to tumor damage, since the pathology of the immune system plays an important role in the development of neurofibromas. In order to avoid dissemination of tumors, it is also important to adhere to the principles of antiblastic surgery. Therefore, the most promising is the complex treatment of NF1 with the combined use of a classical approach, surgical laser, ketotifen, and an inhibitor of mitogen-activated kinase. This method can be recommended for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors, as well as sporadic neoplasms, the resistance of which is caused by a somatic mutation in the *NF1* gene. The goal of NF1 treatment is to improve the quality of life of the patient as a whole and reduce pain using an integrated multidisciplinary approach.

Key words: malignant tumors, initiation of oncogenesis, complex treatment, neurofibromas, relapse, surgical laser

For citation: Mustafin R.N. Questions on surgical treatment of neurofibromatosis type 1. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):54–9.

Information about the authors

R.N. Mustafin: Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ruji79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, ResearcherID: S-2194-2018, SPIN-code: 4810-2534

Authors' contribution

R. N. Mustafin: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, writing the text of the article, scientific edition of the article, editing the text of the article, composing a resume

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

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

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) является самым распространенным аутосомно-доминантным фактоматозом, который встречается с частотой в среднем 1 на 3000 новорожденных в мире. Болезнь характеризуется полной пенетрантностью к 8 годам жизни и обусловлена гетерозиготной герминативной мутацией в гене *NF1*, локализованном на 17q11.2 [1, 2]. Диагностическими критериями НФ1 являются пятна цвета кофе с молоком на коже (café au lait macules), узелки Лиша на радужной оболочке глаз, дисплазия костей и множественные кожные или подкожные нейрофибромы [2]. Согласно обновленным в мае 2021 г. данным, к специфическим для НФ1 признакам относятся также глиомы, веснушки в областях кожных складок, ювенильные ксантогранулемы, анемический невус, хориоидальные аномалии, наличие фокальных областей интенсивности сигнала (focal areas of signal intensity, FASI) на магнитно-резонансной томографии головного мозга, семейный анамнез по НФ1 и идентификация мутаций в гене *NF1*. При этом молекулярно-генетическим методом диагностики придается наибольшее значение, особенно при атипичных формах НФ1, проявляющихся, например, только двусторонними нейрофибромами спинного мозга. Для детей, рожденных от родителей с НФ1 (соответствующим диагностическим критериям болезни) постановка диагноза приемлема при наличии одного признака НФ1 или более [3].

Глиомы зрительных нервов (ГЗН) развиваются у 15–20 %, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта – у 4–25 %, феохромоцитомы – у 0,1–7 %, рабдомиосаркома – у 1,4–6 %, карциноидные опухоли двенадцатиперстной кишки – у 1 % пациентов с НФ1 [4]. Для больных НФ1 характерен повышенный риск развития злокачественных новообразований различной локализации: показатель RR (rate ratios) для костной ткани составляет 19,6; щитовидной железы – 4,9; печени – 3,8; пищевода – 3,3; желудка – 2,8; толстой кишки – 2,0 [5]. Опухоли ствола головного мозга выявляются у 10 % пациентов с НФ1 [6].

Спинальные нейрофибромы возникают из проксимальной области спинномозговых нервов или корешков, главным образом в шейном и пояснично-крестцовом отделах, и выявляются у 70 % больных НФ1 в возрасте до 10 лет, у 80 % – от 10 до 18 лет и у 89 % взрослых пациентов. Плексиформные нейрофибромы (ПН) определяются у 50 % больных НФ1 [7]. Несмотря на доброкачественность, ПН диффузно прорастают в окружающие ткани, достигают больших размеров из-за быстрого роста и часто перерождаются в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST)

[2]. Скелетные аномалии развиваются у 60 % больных НФ1 [8], в том числе врожденный псевдоартроз длинных трубчатых костей у 5,7 % (двусторонний – у 2,19 %) [9]. MPNST развиваются у 5–10 % больных НФ1 [10], являются агрессивными злокачественными опухолями и служат частыми причинами смерти [11]. Несмотря на проводимое лечение, 5-летняя выживаемость при MPNST составляет всего 21 % [10]. В то же время риск развития MPNST в общей популяции составляет всего 0,001 %, что в 10 000 раз реже, чем при НФ1 [4].

Развитие множественных опухолей при НФ1 обусловлено дефицитом онкосупрессорного белка нейрофибромина, кодируемого геном *NF1*. В норме этот белок инактивирует онкоген *RAS*, превращая его из ГТФ-связанных в ГДФ-связанные формы. Соответственно, герминативная мутация в гене *NF1* ведет к активации путей Raf/MEK/ERK [12]. Это объясняет эффективность внедряемых в клинику ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы в активированных при данной болезни путях [13–17]. Несмотря на то, что нейрофибромы считаются доброкачественными опухолями, их развитие при НФ1 носит системный характер с множественностью поражений. Кроме того, в патогенезе нейрофибром при НФ1 важную роль играет иммунная система. Поэтому во избежание провоцирования развития новых нейрофибром [4, 18] при хирургическом лечении опухолей при НФ1 наиболее приемлемо соблюдение антибластики.

О роли иммунной системы в развитии нейрофибром свидетельствует содержание в их составе преимущественно провоспалительных M1-макрофагов (по сравнению с M2-протуморогенными), что говорит о роли воспалительных процессов в иницировании и развитии опухолей [19]. В нейрофибромах определяются также дендритные и тучные клетки, Т-лимфоциты. Основой для роста опухоли являются *NF1*^{-/-} клетки Шванна, продуцирующие цитокины и факторы роста, которые привлекают в ткань иммунные клетки. Вначале вербуются макрофаги и тучные клетки, позже – Т-лимфоциты (посредством CXCL10/CXCR3), которые вместо противоопухолевого ответа иницируют и поддерживают рост опухоли [20]. В свою очередь, активированные мастоциты стимулируют фибробласты для выработки повышенного количества коллагена и трансформирующего фактора роста TGF-β, что вызывает рост опухоли. Тучные клетки при НФ1 секретируют фактор роста эндотелия сосудов VEGF и матриксные металлопротеиназы MMP, стимулируя ангиогенез нейрофибром. Т-лимфоциты вырабатывают воспалительные цитокины, которые способствуют секреции хемокинового лиганда CCL15 клетками микроглии и макрофагами

[21]. Данные особенности патогенеза опухолей при НФ1 необходимо учитывать в лечении ряда спорадических неоплазм, поскольку в них часто обнаруживаются мутации в гене *NF1*, которые способствуют резистентности к стандартной химиотерапии [12].

Консервативная терапия нейрофиброматоза I типа

Лечение НФ1 проводится в нескольких направлениях: 1) симптоматическое – снятие болевого синдрома; 2) химиотерапия; 3) хирургическое иссечение нейрофибром; 4) таргетная терапия ингибиторами митоген-активируемой киназы (МЕК) и 5) лучевая терапия. Несмотря на предпочтительность пунктов 3 и 4, лонгитюдное (с 2014 по 2017 гг.) исследование 383 больных НФ1 детей с ПН показало, что лишь у 7,1 % из них было проведено хирургическое удаление опухолей и для 1,6 % были использованы ингибиторы МЕК [2]. В связи с этим вопрос о необходимости внедрения в клиническую практику радикальных способов лечения остается открытым. Наиболее приемлемым предполагается комбинированное лечение НФ1 с использованием хирургических и фармакологических методов, в особенности с помощью ингибиторов МЕК [11]. В 2016 г. E. Dombi et al. сообщили о результатах лечения 24 больных НФ1 детей с помощью ингибитора МЕК селуметиниба перорально в дозе 25 мг на 1 м² площади 28-дневными курсами. У 71 % детей определялось снижение объема нейрофибром [13]. Селуметиниб показал свою эффективность при опухолях головного мозга у больных НФ1. Проведено лечение 6 групп пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года с использованием селуметиниба в дозе 25 мг/м² дважды в день – 26 курсов по 28 дней. У 36 % (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой I стадии и у 40 % (10 из 25) больных с глиомой низкой степени злокачественности показан стойкий клинический эффект. Соответственно, в среднем у 38 % больных НФ1 показана эффективность препарата в лечении опухолей головного мозга [14].

В 2020 г. FDA (Food and Drug Administration, США) одобрила селуметиниб (AZD6244 или ARRY-142886) для лечения ПН. В том же году были опубликованы результаты нескольких работ об эффективном применении данного препарата в клинике. F. Baldo et al. опубликовали данные о лечении 17 детей с ПН в течение 12 мес с помощью селуметиниба. Уменьшение размеров (более 20 % объема) опухолей определено у 16 из 17 больных НФ1 [15]. V.E. Santo et al. описали эффективность селуметиниба в лечении ПН у 18 (95 %) из 19 больных НФ1 в первые 60–90 дней лечения [16]. В 2020 г. в исследовании A.M. Gross et al. во II фазе открытого клинического исследования детей с НФ1 применение селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) способствовало стойкому уменьшению размеров неоперабельных ПН у 35 (70 %) из 44 пациентов [17].

Спинальные нейрофибромы при НФ1 вызывают прогрессирующую компрессию спинного мозга и неврологическую дисфункцию. Лечение с помощью

селуметинаба (12 циклов) 24 больных НФ1 в возрасте от 6 до 60 лет со спинальными нейрофибромами (у 20 пациентов отмечалась деформация спинного мозга) показало свою клиническую эффективность у 18 (75 %) исследованных индивидов [7]. Несмотря на эффективность применения ингибиторов МЕК, данные препараты приводили к уменьшению размеров опухолей, но не к полному их исчезновению. Поэтому хирургическое удаление нейрофибром, особенно ПН, остается единственным способом избавить пациентов от косметических дефектов [22]. Однако для бессимптомных неоперабельных ПН рекомендуется избегать планового хирургического лечения в связи с наличием высоких рисков интраоперационного кровотечения, инвалидизирующих последствий операции и частых рецидивов.

Хирургическое лечение нейрофиброматоза I типа

Удаление нейрофибром или использование методов фотодеструкции является вариантом выбора в отношении кожных и подкожных нейрофибром, поскольку позволяет устранить косметический дефект при данной болезни. При распространенных ПН хирургическое лечение в целях устранения дефекта не всегда возможно – оно может быть выполнено при локализованных формах ПН, а также в экстренных ситуациях при наличии клинической симптоматики в случае локализации ПН вблизи жизненно важных структур или при наличии масс-эффекта. Высокая частота рецидивов при иссечении ПН может быть обусловлена активацией воспалительных путей патогенеза нейрофибром с вовлечением мастоцитов вследствие хирургического повреждения. Кроме того, наличие уже существующей ПН увеличивает риск MPNST в 20 раз [23], который значительно повышается в случае предшествующей лучевой терапии и при наличии крупных мутаций (микроделеций, захватывающих весь ген *NF1* с соседними с ним генами) [24]. Анализ оперативного лечения ПН у 90 больных НФ1 показал трансформацию опухолей в MPNST у 2 (2,2 %) из них после удаления. Основной тактикой при наличии MPNST была ампутация пораженной конечности [22]. Исследование 121 ребенка с НФ1 за 20-летний период после удаления ПН показало отсутствие прогрессии в послеоперационном периоде лишь у 54 % пациентов. Почти у половины (46 %) выявлены рецидивы опухоли [25]. Сходные данные получены в другой работе при анализе результатов лечения 154 больных НФ1 детей с ПН за период с 1997 по 2007 г. Определены высокая смертность (3,2 %) и частота рецидивов опухолей после их удаления (43 %). Серьезным послеоперационным осложнением является также неврологический дефицит, который был выявлен даже после субтотальной резекции опухоли в 11,8 % или частичном иссечении в 5,6 % случаев [26]. При исследовании данных 41 пациента после удаления нейрофибром головы и шеи в течение в среднем 74 мес у больных НФ1 процент излечения составил 42,9 % (при радикальной резекции – 73,5 %, при частичной – 14,3 %) [27]. Анализ результатов удаления

ПН у 22 пациентов показал, что медиана прогрессирующего опухоли составляет 0,6 % за год с наибольшим показателем для индивидов в возрасте младше 21 года. В течение года у 19 % проведена повторная операция в связи с прогрессирующим ростом ПН [28].

ГЗН [4] являются причинами развития слепоты, дисфункции гипоталамуса и гипофиза, гидроцефалии и преждевременной смерти. Однако хирургическая тактика в их лечении играет не первостепенную роль, поскольку может привести к необратимым неврологическим повреждениям. Методом лечения большинства больных НФ1 с симптоматическими ГЗН 1-й линией служит химиотерапия в рамках протокола SIOP-LGG по схеме карбоплатин/винкристин [29]. В рамках клинических исследований обнадеживающие результаты показывает таргетная терапия [14]. Ретроспективный анализ терапии 121 пациента с ГЗН за период с 1990 по 2020 г. показал, что у 50 из них были проведены оперативные вмешательства. Из них: 31 биопсия, 20 субтотальных или тотальных резекций, 17 дренирований кист, 9 введений резервуаров Оммайя, 27 отведений спинномозговой жидкости. За этот период общая смертность составила 6 %, гипоталамическая дисфункция – 18 %, эндокринные нарушения – 20 %, когнитивный дефицит – 42 % [30].

Хирургическая резекция является стандартным методом лечения MPNST, однако она часто бывает неэффективной в связи с диффузным ростом опухоли. Частым осложнением при этом является потеря функции пораженного нерва [11]. Эффективность ингибиторов MEK в отношении уменьшения размеров ПН свидетельствует о возможности комбинации применения данных препаратов с хирургическими способами лечения MPNST [22], поскольку для данных опухолей также показана перспективность применения ингибиторов MEK. На линии клеток MPNST (NF1-/-) была показана эффективность селуметиниба в комплексной терапии с LDN-193189 (ингибитор рецептора BMP2 I типа), в то время как изолированное применение LDN-193189 не давало должного антипролиферативного эффекта [10]. Для лечения MPNST предложена комбинация наночастиц для фототермальной терапии с ингибиторами MEK [11]. Однако на данный момент не зарегистрировано новых эффективных методов лечения MPNST, поэтому стандартом терапии данной агрессивной опухоли является классический подход – радикальное хирургическое иссечение (если таковое возможно) с негативными краями резекции. В то же время использование адьювантной/неоадьювантной сарком-ориентированной химиотерапии и лекарственной терапии остается дискуссионным [31].

Помимо опухолевого синдрома хирургическое лечение больных НФ1 требуется при тяжелом сколиозе и деформации грудной клетки, а также в большинстве случаев псевдоартроза [9]. Так, в исследовании K.V. Mladenov et al. показано, что у 67 % больных НФ1 с деформациями позвоночника проводится хирургическое лечение, при этом у 60 % в послеоперационном периоде удалось остановить прогрессирующее патоло-

логии. У 89 % пациентов с НФ1 с патологическими переломами также проведено хирургическое вмешательство, которое заключалось в резекции псевдоартроза, костной аутооттрансплантации и остеосинтезе [8].

В связи с рисками рецидивов после удаления опухолей при НФ1 рассматриваются пути преодоления послеоперационных осложнений. Поскольку при НФ1 большая часть кожных нейрофибром расположена в дерме, для успешного исхода предложено их хирургическое удаление в более глубоких слоях. Использование данной методики на 12 пациентах показало хорошие результаты [32]. Для устранения массивного кровотечения и соблюдения антибластики при удалении гигантских ПН используется эмболизация питающих опухоль артерий, а для заживления раны применяется кожный лоскут или трансплантат [33]. Электродессикация позволяет обезвоживать и денатурировать опухоли и окружающую их клетчатку, что отвечает принципам антибластики. Данный метод позволяет удалять за 1 сеанс большое количество новообразований. Так, ретроспективное исследование 97 больных НФ1 после электродессикации кожных и подкожных нейрофибром показало, что за 1 сеанс было удалено в среднем 450 опухолей. При этом наблюдались незначительный дискомфорт, минимальное количество послеоперационных рубцов и удовлетворенность пациентов результатами [34]. Более перспективно использование хирургического лазера, соответствующего принципам антибластики, благодаря чему исключается диссеминация опухолей как возможного фактора прогрессирования болезни после операции, помимо предполагаемого воспаления, инициирующего туморогенез [18].

Хирургический лазер в лечении нейрофиброматоза I типа

Иссечение кожных нейрофибром с помощью CO₂-лазера может значительно улучшить эстетический вид и самочувствие больных НФ1 [1]. Обычно удаление большого количества нейрофибром при помощи лазера проводится под общим наркозом. Еще в 1987 г. R.K. Roenigk et al. описали 4 пациентов, каждому из которых с помощью CO₂-лазера было удалено более 100 нейрофибром в течение менее часа операции. В результате получены хорошие косметические результаты [35]. В 1992 г. сообщалось о радикальном удалении множественных кожных опухолей у 21 больного НФ1 с помощью аргонового и CO₂-лазера – рецидивов не наблюдалось [36]. В 2001 г. В. Algermissen et al. опубликовали данные о 5-летнем опыте удаления 75 000 нейрофибром у 119 пациентов с помощью CO₂-лазера с хорошими отдаленными результатами и отсутствием рецидивов [37]. Сходные данные получены в том же году J.C. Moreno et al. при лечении 13 больных НФ1 с помощью CO₂-лазера [38].

В 2008 г. представлена работа об использовании неодим-иттрий-алюминиево-гранатового (Nd:YAG) лазера в лечении 12 больных НФ1 с помощью длинноимпульсной фотокоагуляции для плоских поражений и интерстициальной фотокоагуляции непрерывной

волны для более объемных поражений. В течение последующих 14 мес наблюдений были отмечены хорошие результаты [39]. Данные об эффективном применении Nd:YAG-лазера получены в 2012 г. при удалении сотен кожных нейрофибром у 35-летнего мужчины [40]. В 2012 г. при сравнении электродиссекции, CO₂-лазера и эрбий-иттрий-алюминиево-гранатового (Er:YAG) лазера в лечении нейрофибром у 12 больных НФ1 было показано преимущество Er:YAG-лазера в отношении минимального термического повреждения и отсутствия коагуляции раны. Гистологический анализ показал, что диапазон повреждения дермы под влиянием CO₂-лазера составил 430–920 мкм, а под влиянием Er:YAG-лазера – 70–230 мкм, при использовании электрокоагуляции проволочной петлей – 290–780 мкм и иглой Colorado – 410–970 мкм [41].

В 2014 г. при сравнении CO₂-лазера с Er:YAG-лазером была показана большая эффективность последнего при удалении множественных кожных нейрофибром у 44 больных НФ1. Через 36 мес после лечения Er:YAG-лазером не наблюдалось гипертрофических рубцов, редко – депигментации [42]. В 2015 г. было проведено ретроспективное исследование 106 больных НФ1 после удаления нейрофибром с помощью CO₂-лазера. Более 90 % пациентов были удовлетворены лечением, которое сопровождалось минимальным болевым синдромом [1]. Однако, несмотря на успешное применение удаления нейрофибром с помощью лазера, этот метод остается труднодоступным для пациентов [33], о чем свидетельствуют также скудное количество публикаций по данной методике и небольшое число больных НФ1 в опубликованных результатах: от 1 [40] – 4 [35], в среднем – 12 [39, 41], 13 [38], 21 [36], 44 [42], до максимум 106 [1] – 119 [37]. Сходная ситуация наблюдается в отношении применения ингибиторов MEK [13–17], высокая стоимость которых делает их недоступными для больных НФ1, а назначение в рамках общественных организаций возможно только для детей от 2 до 18 лет с наличием

ПН. Однако следует отметить, что MEK-ингибитор селуметиниб зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей от 3 до 18 лет, что позволяет надеяться на его активное внедрение в клинику с достоверной оценкой результатов.

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует об эффективности хирургического лечения опухолей при НФ1 в большинстве случаев, даже в отношении ПН. Рецидивы, наиболее вероятно, обусловлены несоблюдением правил антибластики при удалении нейрофибром, которые, несмотря на доброкачественность, при НФ1 склонны к диссеминации при их повреждении. Об этом свидетельствует высокая эффективность хирургического лазера, обеспечивающего коагуляцию сосудов при удалении нейрофибром. Поэтому при оперативном лечении больных НФ1 необходимо соблюдение антибластики во избежание рецидива и диссеминации опухолей. Наиболее перспективна комбинация с доказавшими свою эффективность ингибиторами MEK, которые подавляют рост и уменьшают размеры опухолей. Особенно актуален данный подход для лечения MPNST, которые склонны к частым рецидивам и метастазированию. MEK-ингибиторы продемонстрировали активность в доклинических исследованиях в отношении MPNST, однако об их клинической эффективности в лечении данного агрессивного злокачественного новообразования пока не сообщалось. Тема хирургического лечения нейрофибром, в особенности ПН, у больных НФ1 остается дискуссионной и требует коллегиального обсуждения с мультидисциплинарным подходом. Появление эффективной патогенетической терапии опухолей при НФ1 может позволить получить наилучшие результаты в терапии больных с персонализированным подходом с участием врачей-хирургов, онкологов, а при необходимости – неврологов и ортопедов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meni C., Sbidian E., Moreno J.C., Lafaye S., Buffard V., Goldzal S., Wolkenstein P., Valeyrie-Allanore L. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology*. 2015;230:263–8. doi: 10.1159/000368078.
2. Yang X., Desai K., Agrawal N., Mirhandani K., Chatterjee S., Sarpong E., Sen S. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a Medicaid population. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(9):1555–61. doi: 10.1080/03007995.2021.1940907.
3. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K., Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
4. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
5. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013;108(1):193–8. doi: 10.1038/bjc.2012.535.
6. Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv*. 2019;1(1):vdz040. doi: 10.1093/oaajnl/vdz040.
7. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M., Whitcomb P., Baldwin A., Dordak J., Tibery C., Desanto J., Carbonell A., Yohay K., O'Sullivan G., Chen A.P., Widemann B.C., Dombi E. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa095. doi: 10.1093/oaajnl/vdaa095.
8. Mladenov K.V., Spiro A.S., Krajewski K.L., Stucker R., Kunkel P. Management of spinal deformities and tibial pseudarthrosis in children with neurofibromatosis type 1 (NF-1). *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2409–25. doi: 10.1007/s00381-020-04775-4.

9. Ari B., Kuyubasi S.N. Bilateral congenital pseudarthrosis of the tibia with neurofibromatosis type 1. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(5):1499–502. doi: 10.47391/JPMA.504.
10. Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget.* 2016;7(35):57171–85. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
11. Sweeney E.E., Burga R.A., Li C., Zhu Y., Fernandes R. Photothermal therapy improves the efficacy of a MEK inhibitor in neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Sci Rep.* 2016;6:37035. doi: 10.1038/srep37035.
12. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290–301. doi: 10.1038/nrc3911.
13. Dombi E., Baldwin A., Marcus L., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
14. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel L.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
15. Baldo F., Grasso A.G., Wiel L.C., Maestro A., Trojniak M.P., Murru F.M., Basso L., Magnolato A., Bruno I., Barbi E. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020;22(4):417–23. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.
16. Santo V.E., Passos J., Nzwalo H., Carvalho I., Santos F., Martins C., Salgado L., Silva C.E., Vinhais S., Vilares M., Salgado D., Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020;147(2):459–63. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.
17. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selubetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
18. Gottfried O.N., Viskochil D.H., Fults D.W., Couldwell W.T. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery.* 2006;58(1):1–16. doi: 10.1227/01.neu.0000190651.45384.8b.
19. Liao C.P., Booker R.C., Brosseau J.P., Chen Z., Mo J., Tchegnon E., Wang Y., Clapp D.W., Le L.Q. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2848–61. doi: 10.1172/JCI99424.
20. Fletcher J.S., Pundavela J., Ratner N. After NF1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation. *Neurooncol Adv.* 2019;2(1):i23–i32. doi: 10.1093/NOAJNL/vdz045.
21. Wei C.J., Gu S.C., Ren J.Y., Gu Y.H., Xu X.W., Chou X., Lian X., Huang X., Li H.Z., Gao Y.S., Gu B., Zan T., Wang Z.C., Li Q.F. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz037. doi: 10.1093/NOAJNL/vdz037.
22. Friedrich R.E., Tuzcu C.T. Surgery for Peripheral Nerve Sheath Tumours of the Buttocks, Legs and Feet in 90 Patients With Neurofibromatosis Type 1. *In Vivo.* 2021;35(2):889–905. doi: 10.21873/invivo.12329.
23. Tucker T., Wolkenstein P., Revuz J., Zeller J., Friedman J.M. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Friedman Neurology.* 2005;65(2):205–11. doi: 10.1212/01.wnl.0000168830.79997.13.
24. Kehrer-Sawatzki H., Mautner V.F., Cooper D.N. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet.* 2017;136:349–76. doi: 10.1007/s00439-017-1766-y.
25. 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;131:678–82. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1.
26. 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.
27. Diao X., Liu W., Zhang B., Yan D. Head and neck neurofibromas: analysis of 46 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2015;37(7):526–9. PMID: 26463330.
28. Nguyen R., Ibrahim C., Friedrich R.E., Westphal M., Schuhmann M., Mautner V.F. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med.* 2013;15(9):691–7. doi: 10.1038/gim.2013.30.
29. Packer R.J., Iavarone A., Jones D.T.W., Blakeley J.O., Bouffet E., Fisher M.J., Hwang E., Hawkins C., Kilburn L., MacDonald T., Pfister S.M., Rood B., Rodriguez F.J., Tabori U., Ramaswamy V., Zhu Y., Fangusaro J., Johnston S.A., Gutmann D.H. Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol.* 2020;22(6):773–84. doi: 10.1093/neuonc/noaa036.
30. Hill C.S., Khan M., Phipps K., Green K., Hargrave D., Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(6):1917–29. doi: 10.1007/s00381-021-05060-8.
31. Prudner B.C., Ball T., Rathore R., Hirbe A.C. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neuro-Oncology Adv.* 2019;2(1):i40–i49. doi: 10.1093/NOAJNL/vdz047.
32. Chamseddin B.H., Hernandez L.N., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight.* 2019;5(11):e128881. doi: 10.1172/jci.insight.128881.
33. Yuan S.M., Cui L., Guo Y., Wang J., Hu X.B., Jiang H.Q., Hong Z.J. Surgical management of giant neurofibroma in soft tissue: a single-center retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5245–53. PMID: 26131098.
34. Levine S.M., Levine E., Taub P.J., Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:958–62. doi: 10.1016/j.bjps.2007.03.035.
35. Roenigk R.K., Ratz J.L. CO₂ laser treatment of cutaneous neurofibromas. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13:187–90. doi: 10.1111/j.1524-4725.1987.tb00517.x.
36. Katalinic D. Laser surgery of Neurofibromatosis 1 (NF1). *J Clin Laser Med Surg.* 1992;10(3):185–92. doi: 10.1089/clm.1992.10.185.
37. Algermissen B., Muller U., Katalinic D., Berlien H.P. CO₂ Laser Treatment of Neurofibromas of Patients with Neurofibromatosis Type 1: Five Years Experience. *Medical Laser Application.* 2001;16:265–74.
38. Moreno J.C., Mathoret C., Lantieri L., Zeller J., Revuz J., Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol.* 2001;144:1096–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04214.x.
39. Elwakil T.F., Samy N.A., Elbasiouny M.S. Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation. *Lasers Med Sci.* 2008;23:301–6. doi: 10.1007/s10103-007-0485-3.
40. Kim H.J., Lee K.G., Yi S.M., Kim J.H., Kim I.H. Successful treatment of multiple cutaneous neurofibromas using a combination of shave excision and laser photothermocoagulation with a 1,444-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg.* 2012;38:960–3. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02357.x.
41. Kriechbaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Happak W. Vaporization of cutaneous neurofibromas with an erbium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative histologic evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:602e–604e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182419d22.
42. Kriechbaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Distelmaier K., Happak W. Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci.* 2014;29(3):1083–91. doi: 10.1007/s10103-013-1469-0.

Генодерматозы, ассоциированные со злокачественными опухолями

Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина², В.В. Семенова^{1, 2}, В.М. Козлова¹, Е.В. Шарапова¹, С.Н. Михайлова¹, Т.Т. Валиев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 325

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Генодерматозы представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, отличительным признаком которых является преимущественное поражение кожи. К настоящему времени насчитывается более 200 генетически детерминированных заболеваний кожи, что составляет около 35 % всех наследственных синдромальных патологий. В некоторых случаях кожные поражения могут быть единственным проявлением заболевания, но все же более часто они возникают в сочетании с нарушениями других систем органов. Во многих наблюдениях генодерматозы ассоциированы с повышенным риском развития злокачественных новообразований, что делает особенно важным раннее выявление наследственной синдромальной патологии для профилактики онкологических заболеваний.

В настоящем обзоре приводится краткое описание дерматологических проявлений, а также других фенотипических особенностей ряда генодерматозов, их генетической природы и тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: генодерматозы, наследственные синдромы, мутации, диагностика, онкологический риск

Для цитирования: Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Семенова В.В., Козлова В.М., Шарапова Е.В., Михайлова С.Н., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Генодерматозы, ассоциированные со злокачественными опухолями. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):60–74.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

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

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

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

Е.В. Шарапова: врач-онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shararova.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-код: 5236-8312

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи

Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

В.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение молекулярно-генетического исследования

Е.В. Шарапова: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи

В.М. Козлова: обзор публикаций по теме статьи

С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Cancer-associated genodermatoses

T.S. Belysheva¹, T.V. Nasedkina², V.V. Semenova^{1, 2}, V.M. Kozlova¹, E.V. Sharapova¹, S.N. Mikhailova¹, T.T. Valiev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia

Genodermatoses are a heterogeneous group of hereditary diseases that are characterized by predominantly skin lesions. To date, there are more than 200 genetically determined skin diseases, representing about 35 % of all hereditary syndromes. In some cases, skin lesions may be the only manifestation of the disease, but still more often, they occur in combination with disorders of other organ systems. In many cases, genodermatoses are associated with an increased risk of malignancy which makes early detection of hereditary syndromic pathology especially important for cancer prevention.

This review provides a brief description of the dermatological manifestations as well as other phenotypic features of a number of genodermatoses, their genetic nature, and the strategy of management.

Key words: genodermatoses, hereditary syndromes, mutations, diagnostics, oncological risk

For citation: Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Semenova V.V., Kozlova V.M., Sharapova E.V., Mikhailova S.N., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Cancer-associated genodermatoses. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):60–74.

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Geneticist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

E.V. Sharapova: Oncologist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contribution

T.S. Belysheva, T.T. Valiev: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text of the article

T.V. Nasedkina: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

V.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, conducting molecular genetics research

E.V. Sharapova: collection and processing of material, review of publications on the topic of the article

V.M. Kozlova: review of publications on the topic of the article

S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

Пигментная ксеродерма

Пигментная ксеродерма (ПК; xeroderma pigmentosum, XP, OMIM ##278700, 610651, 278720, 278740, 278730, 278760, 278780, 278750) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения [1].

Молекулярная диагностика

На сегодняшний день известно о 8 комплементарных группах ПК, выделяемых на основе генетических поломок. Первые 7 комплементарных групп обозначают как ХРА-ХРГ, 8-я комплементарная группа носит обозначение ХРВ [2–4]. В развитие заболевания вовлечены гены ХРА, ERCC3, ХРС, ERCC2, DDB1/2, ERCC5, POLH [5, 6].

Клинические проявления

Выделяют следующие клинические варианты ПК: классический с кожными проявлениями; ПК с неврологическими симптомами (нейросенсорная глухота, психические нарушения, атаксия); ПК с симптомами трихотриодистрофии; ПК с синдромом Кокейна и цереброокулофациоскелетный синдром (Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3, COFS3) [7, 8]. У 75 % пациентов заболевание манифестирует в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, у 5 % – в возрасте старше 14 лет [9]. Характерными ранними признаками ПК являются светобоязнь, острые кожные реакции по типу солнечного ожога. Хроническое солнечное поражение кожи развивается у всех больных с ПК и имеет

стадийность. Обычно у детей в возрасте 2 лет и более уже можно наблюдать пигментные высыпания по типу эфелидов (веснушек) или лентиго – пятна темно- и светло-коричневого цвета, диаметром до 3–5 мм на открытых участках кожи. В дальнейшем в этих зонах формируется картина атрофических изменений – истончение, сухость кожи, множественные телеангиэктазии, очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия) (рис. 1). Кожа становится более грубой, приобретает пестрый вид, теряет способность собираться в складку. В области головы отмечается изменение подлежащей хрящевой ткани – деформация и истончение носа, ушных раковин, уменьшаются размеры носовых отверстий. Развивается микростомия (уменьшение размеров рта), актинический хейлит – стойкое воспаление красной каймы губ, ее истончение. Позже формируются гиперкератотические и веррукозные (бородавчатые) разрастания, которые расцениваются как предраковые. Далее развиваются злокачественные опухоли. Отмечено, что у пациентов с остро протекающими кожными реакциями и наличием неврологической симптоматики реже наблюдается рак кожи, что связывают с ранней диагностикой и активной профилактикой [9, 10].

К характерным неврологическим проявлениям ПК относятся прогрессирующие когнитивные нарушения, нейросенсорная тугоухость, атаксия, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексии [10]. Чаще всего неврологическая симптоматика присутствует в комплементарных группах ХРА и ХРД [3–5].



Рис. 1. Пациент В., 12 лет, ПК. Визуализируются множественные пигментные пятна на коже лица – лентиго, телеангиэктазии, очаги гиперкератоза и атрофических изменений

Fig. 1. Patient V., 12 years old, XP. Multiple pigment spots on the skin of the face are visualized – lentigo, telangiectasia, foci of hyperkeratosis and atrophic changes.

Онкологический риск

При ПК значительно возрастает риск возникновения злокачественных опухолей кожи, в том числе базальноклеточной карциномы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи (ПКР) [11–13]. Частота возникновения базальноклеточного рака (БКР) и ПКР у больных ПК в возрасте до 20 лет в 10 000 раз, а меланомы – в 2000 раз выше, чем в общей популяции [3, 12], средний возраст развития опухолей составляет 8 лет [3, 6]. Помимо БКР и ПКР, меланомы у больных с ПК описаны случаи ангиосаркомы [14].

Наблюдение

Этиопатогенетической терапии ПК на данный момент не существует. Своевременно (в первые месяцы жизни) поставленный диагноз и соблюдение превентивных мер, направленных на изоляцию пациента от УФ, может предотвратить быстрое развитие опухолей [3, 6]. Обязательным является динамическое наблюдение у онколога-дерматолога с выполнением дерматоскопического исследования всех участков кожи, подвергавшихся солнечному воздействию, не реже 1 раза в 3 мес. Рекомендован регулярный осмотр офтальмологом и неврологом для раннего выявления поражения глаз и неврологических нарушений. По показаниям рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием.

Синдром Пейтца–Егерса

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) (Peutz–Jeghers syndrome, PJS; OMIM #602216) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно нарушение пигментации кожи и слизистых, образование гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенный риск развития онкологических заболеваний в течение жизни. Согласно данным литературы, СПЕ встречается с частотой 1:50 000–200 000 человек [15].

Молекулярная диагностика

Развитие СПЕ связано с наличием патогенных мутаций в гене *STK11* (прежнее название – *LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3. Согласно данным литературы, патогенные мутации в гене *STK11* обнаруживают у 75–94 % пациентов с клинической картиной СПЕ. В 64 % случаев встречаются точечные мутации, в 30 % – крупные делеции [16–18]. Около 55 % больных не имеют отягощенного семейного анамнеза, следовательно, более чем в половине случаев образование мутаций в гене *STK11* происходит *de novo* [19].

Клинические проявления

К основным клиническим проявлениям СПЕ относят нарушение пигментации кожи и слизистых, полипоз ЖКТ и повышенный риск развития онкологических заболеваний. Диагностические критерии СПЕ, утвержденные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), включают в себя наличие одного из следующих признаков: 2 гистологически верифицированных полипа или более; любое количество полипов, обнаруженных у пациента с отягощенным по СПЕ семейным анамнезом; наличие характерной для СПЕ пигментации у пациента, чьи родственники имеют подтвержденный диагноз СПЕ; любое количество гамартомных полипов у пациента с характерной для СПЕ пигментацией [20]. К характерным кожным проявлениям относятся пигментные пятна на красной кайме губ (94 % пациентов), слизистой щек (66 %), коже ладоней и стоп (74 % и 64 % соответственно). В ряде случаев пигментные пятна встречаются также на гениталиях, в перианальной области, на коже век и слизистой конъюнктивы [21–25] (рис. 2).

При СПЕ полипы ЖКТ диагностируются у большинства пациентов. В 33 % случаев их обнаруживают в возрасте до 10 лет, у 50–60 % больных – до 20 лет [26]. Чаще они локализируются в тонкой и толстой кишке (64 % пациентов), также встречаются в желудке и прямой кишке (49 % и 32 % соответственно) [27].

Онкологический риск

Риск развития онкологических заболеваний в течение жизни у пациентов с СПЕ составляет 55–85 % [28]. Чаще всего развивается колоректальный рак, кумулятивный риск его возникновения к 60 годам составляет 28 %. Повышен риск развития рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки, молочных желез. Описаны случаи рака легких, яичников, матки, яичек [29, 30].



Рис. 2. Пациентка Ц., 5 лет, СПЕ. Визуализируются множественные пигментные пятна (лентиго) в области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы. При генетическом тестировании обнаружен патогенный вариант с.543C>G (р.Asn181Lys) в 4-м экзоне гена *STK11* в гетерозиготном состоянии [25]

Fig. 2. Patient C., 5 years old, PJS. Multiple pigment spots (lentigo) are visualized in the area of the red border and mucous membrane of the lower lip. Genetic testing revealed a heterozygous pathogenic variant c.543C>G (p.Asn181Lys) in exon 4 of the *STK11* gene [25]

Наблюдение

Пациентам с установленным диагнозом СПЕ рекомендовано регулярное наблюдение с применением эндоскопических методов визуализации ЖКТ, начиная с возраста 8 лет у лиц, не имеющих клинических проявлений, либо раньше по показаниям. Повторять скрининговое обследование необходимо не реже чем 1 раз в 3 года [20].

Глазокожный альбинизм

Глазокожный альбинизм (ГКА) (Oculocutaneous albinism, ОСА) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением уровня меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаз. Диагноз ГКА ставится на основании клинических проявлений, таких как белые волосы и кожа, а также светлые глаза (рис. 3). Глазные проявления включают также нистагм, гипоплазию фовеальной области и снижение остроты зрения [31–34]. В мире распространенность ГКА составляет приблизительно 1 случай на 17 000 человек [33].

Молекулярная диагностика

В настоящее время известны 8 форм ГКА с различной тяжестью клинических проявлений и различными мутациями в пути биосинтеза меланина. Конкретные подтипы ГКА определяются присутствующей генетической мутацией, что подтверждается с помощью генетического тестирования (табл. 1) [33, 34].

Дифференциальный диагноз ГКА следует проводить с различными заболеваниями, связанными с гипопигментацией и/или глазными проявлениями, характерными для ГКА (синдром Германского–Пудлака, синдром Чедиака–Хигаси, синдром Ваарденбурга 2, синдром Титца, синдром Ангельмана, синдром Прадера–Вилли, частичный альбинизм, витилиго).



Рис. 3. Сибсы с ГКА. У обоих визуализируются волосы белого цвета, I фототип кожи, светлые глаза

Fig. 3. Siblings with OCA. Both have white hair, skin phototype I, light eyes

Онкологический риск

ПКР является наиболее распространенной формой рака кожи у африканских пациентов с ГКА, в то время как у европеоидных пациентов чаще встречается БКР [35, 36]. Эти виды рака кожи чаще всего возникают на участках с высокой солнечной экспозицией, например, на голове и шее. Меланома при ГКА встречается крайне редко, менее чем в 1 % случаев [35].

Наблюдение

Этиотропного лечения не существует. Пациентам рекомендовано динамическое наблюдение дерматолога для раннего обнаружения признаков злокачественной трансформации [36].

Кардиофациокожный синдром

Кардиофациокожный синдром (КФКС) или сердечно-кожно-лицевой синдром (Cardiofaciocutaneous syndrome, CFCS, OMIM ##115150, 615278, 615279, 615280) — это наследственное заболевание из группы RAS-патий, для которого характерен широкий спектр нарушений развития лицевого скелета, врожденных аномалий сердца и поражений кожи [37].

Молекулярная диагностика

КФКС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, его развитие связано с наличием повреждающих мутаций в генах сигнального пути RAS/MAPK (митоген-активированной протеинкиназы): *BRAF* (~75 %), *MAP2K1* и *MAP2K2* (~25 %), *KRAS* (< 2 %). В большинстве случаев мутации возникают *de novo* и пациенты не имеют родственников с КФКС. Чаще всего в вышеупомянутых генах выявляют точечные мутации, однако описаны отдельные случаи крупных перестроек в генах *BRAF* и *MAP2K2* [38–41].

Клинические проявления

Пациенты с КФКС, как правило, имеют относительную макроцефалию, высокий лоб с сужением в области висков и короткий нос с широкой переносицей, низкий рост, задержку умственного развития. Глаза широко расставлены, внешние углы глаз наклонены вниз, характерны птоз, эпикант. Уши могут быть низко посаженными или ротированными назад (рис. 4). У пациентов с КФКС отмечены фенотипические

Таблица 1. Типы ГКА (по данным ОМIM)

Table 1. Types of OCA (according to OMIM)

Тип Type	ОМIM	Ген Gene	Клинические особенности Clinical features
1А	#203100	<i>TYR</i> (полная инактивация) <i>TYR</i> (complete inactivation)	Полное отсутствие пигментации, острота зрения 1/10 Complete absence of pigmentation, visual acuity 1/10
1Б	#606952	<i>TYR</i> (частичная инактивация) <i>TYR</i> (partial inactivation)	Слабая пигментация («желтый альбинизм») Weak pigmentation ("yellow albinism")
2	#203200	<i>OCA2</i>	Различная степень гипопигментации, цвет радужной оболочки варьирует, но не бывает розовым, острота зрения 3/10 Variable degree of hypopigmentation, iris color variable but not pink, visual acuity 3/10
3	#203290	<i>TYRP1</i>	Ярко-рыжие волосы и красновато-бурая кожа у африканцев, снижение зрения. В других популяциях почти не встречается Bright red hair and reddish-brown skin in Africans, decreased vision. Almost never found in other populations
4	#606574	<i>SLC45A2</i>	Различная степень гипопигментации, цвет радужной оболочки варьирует (очень редко розовый), острота зрения 3/10 Variable degree of hypopigmentation, variable iris color (very rarely pink), visual acuity 3/10
5	#615312	Не известен Unknown	Золотистые волосы, белая кожа, сниженная острота зрения (единичные описания) Golden hair, white skin, reduced visual acuity (single descriptions)
6	#113750	<i>SLC24A5</i>	Светлые волосы, которые темнеют с возрастом, снижение зрения Blond hair that darkens with age, decreased vision
7	#113750	<i>CT10ORF11 (LRMDA)</i>	Светлые или каштановые волосы, гипопигментированная кожа, нистагм, цвет глаз голубой или карий, трансиллюминация радужки (единичные описания) Blond or brown hair, hypopigmented skin, nystagmus, blue or brown eyes, transillumination of the iris (single descriptions)
8	#619165	<i>DCT (TYRP2)</i>	Умеренная гипопигментация волос, кожи и радужки, сниженная острота зрения (единичные описания) Moderate hypopigmentation of hair, skin and iris, decreased visual acuity (single descriptions)

сходства с пациентами с синдромом Нунан и синдромом Костелло, что нужно учитывать при дифференциальной диагностике [39]. У 71 % больных наблюдаются аномалии сердечно-сосудистой системы, могут развиваться структурные аномалии головного мозга, встречаются пороки ЖКТ [40]. К наиболее частым кожным аномалиям относят фолликулярный кератоз на лице и конечностях (37 %), ихтиоз (33 %), несеборейную экзему (26 %), гемангиомы (24 %), повышенную эластичность кожи (22 %). У большинства пациентов с КФКС редкие вьющиеся волосы, брови могут быть редкими либо отсутствовать [38, 39].

Онкологический риск

Описаны случаи развития острого лимфобластного лейкоза, рабдомиосаркомы, гепатобластомы у пациентов с КФКС [42, 43].

Наблюдение

Пациенты с КФКС должны находиться под тщательным динамическим наблюдением врачей-специалистов для своевременной коррекции симптомов заболевания и ранней диагностики опухолевых процессов.

Синдром Горлина—Гольца

Синдром Горлина—Гольца (СГГ) (Gorlin—Goltz syndrome; Gorlin syndrome; Basal cell nevus syndrome,

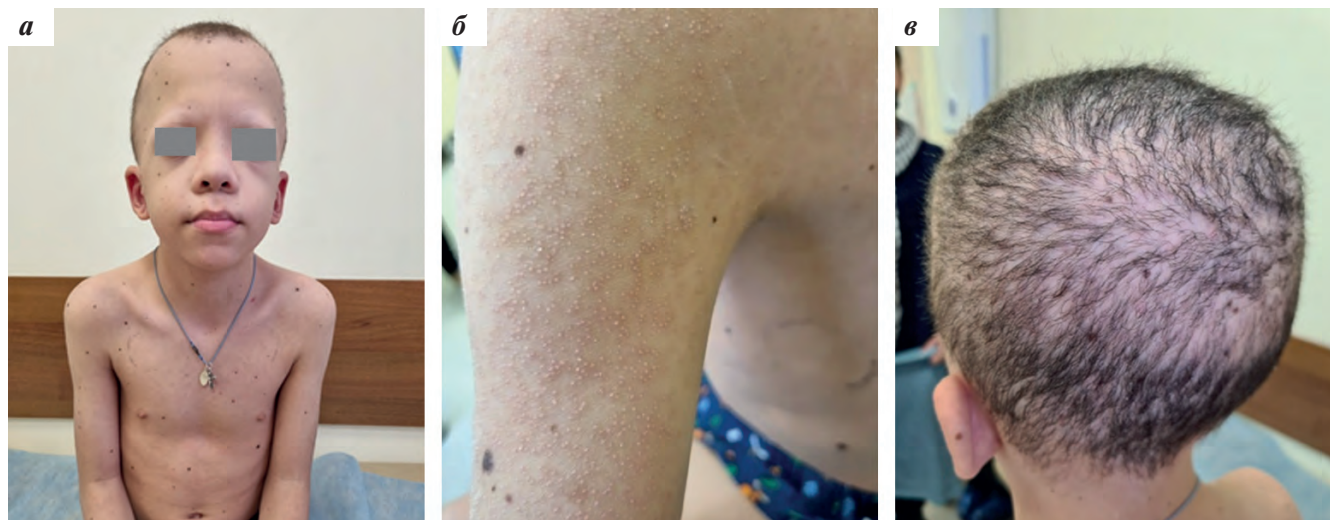


Рис. 4. Пациент Г., 10 лет, КФКС: а — отмечаются макроцефалия, высокий лоб, короткий нос. Глаза широко расставлены, внешние углы глаз наклонены вниз; птоз, эпикант, уши низкопосаженные. У пациента задержка умственного развития; б — со стороны кожи и ее придатков: фолликулярный кератоз, несеборейная экзема, повышенная эластичность кожи; в — редкие вьющиеся волосы, брови отсутствуют. У пациента выявлен патогенный вариант с.400Т>С (р. Tyr134His) в гене MAP2K2 (CFC4, ОМIM #615280)

Fig. 4. Patient G., 10 years old, CFCs: а — macrocephaly, high forehead, short nose are noted. The eyes are widely spaced, the outer corners of the eyes are tilted down; ptosis, epicanthus, low set ears are noted. The patient has mental retardation; б — skin: follicular keratosis, non-seborrheic eczema, increased skin elasticity; в — sparse curly hair, no eyebrows. A pathogenic variant с.400T>C (р. Tyr134His) in the MAP2K2 gene (CFC4, OMIM #615280) was found

ОМIM #109400) – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерен высокий риск развития злокачественных новообразований, в том числе в раннем возрасте. Около 40 % случаев СГГ связаны с мутациями *de novo* [44, 45].

Молекулярная диагностика

Считается, что развитие СГГ обусловлено наличием патогенных мутаций в генах *PTCH1*, *PTCH2* и *SUFU* [45]. Однако в связи с тем, что патогенетические варианты в гене *PTCH2* встречаются крайне редко [46] и имеется недостаточное количество наблюдений по поводу их ассоциации с развитием заболевания, ген *PTCH2* не рассматривают в большинстве клинических рекомендаций [47].

Клинические проявления

Основными проявлениями СГГ являются множественные одонтогенные кисты челюстей и БКР (рис. 5). Кроме того, для пациентов с СГГ свойственны участки дискератоза на ладонях и подошвах, скелетные и глазные аномалии, характерный лицевой фенотип.

Онкологический риск

Спектр опухолей при СГГ является достаточно широким и кроме одонтогенных кист челюстей и БКР включает в себя медуллобластому (МБ), менингиому, фиброму яичников, кардиальную фиброму. Фибромы яичников и опухоли головного мозга чаще встречаются у пациентов с мутациями в гене *SUFU* [48, 49]. В литературе описаны отдельные случаи развития саркомы, рака щитовидной железы, нефробластомы у пациентов с СГГ [50, 51].

БКР при СГГ имеет первично-множественный характер. Средний возраст пациентов на момент

диагностики составляет 33 года, однако он может проявляться и в более раннем возрасте, в том числе детском [52]. Одонтогенные кисты челюстей описывают у 75–89 % пациентов с СГГ [49]. Риск развития одонтогенных кист выше при СГГ, ассоциированном с мутациями в гене *PTCH1* [47]. МБ является наиболее частой детской опухолью, ассоциированной с СГГ, и, как правило, диагностируется у детей до 3 лет [48, 52, 53]. Менингиома развивается у 0,8–5 % пациентов с СГГ [47, 49] и манифестирует после 40 лет, но существуют наблюдения о более раннем возрасте манифестации у больных, которые в детстве получали лечение по поводу МБ [53–55]. Фибромы и фибротеккомы яичников отмечены у 6–23 % пациенток с СГГ. Чаще всего опухоли яичников бессимптомны и диагностируются только во взрослом возрасте, редко у подростков. Кардиальные фибромы описывают у 1–3 % пациентов с СГГ, их диагностируют внутриутробно или на первом году жизни [47, 49, 50].

Наблюдение

Ввиду высокого риска развития опухолей пациентам с СГГ рекомендовано тщательное динамическое наблюдение (табл. 2).

Тем не менее требуется дальнейшая оценка клинической значимости и эффективности этих рекомендаций по мере накопления новых данных.

Синдром Коудена

Синдром Коудена (СК, Cowden syndrome, синдром множественных гамартром) – наследственное заболевание из группы генодерматозов с вариабельной пенетрантностью и выраженным генетическим полиморфизмом.

Молекулярная диагностика

СК 1-го типа (ОМIM #158350) связан с доминантными мутациями гена *PTEN* [56]. Развитие фенотипа, характерного для СК, может быть также связано с повреждением генов *KLLN* (ОМIM #615107), *PIK3CA* (ОМIM #615108), *AKT1* (ОМIM #615109), *SEC23B* (ОМIM #616858). По данным различных авторов, с мутациями в гене *PTEN* ассоциировано 25–80 % случаев синдрома Коудена, 47 % наблюдений вызваны мутациями *de novo* [57].

Клинические проявления

Основными клиническими признаками СК являются множественные гамартомы и высокий риск развития злокачественных опухолей (рис. 6). Клинический диагноз СК ставится на основании диагностических критериев (табл. 3).

Онкологический риск и наблюдение

СК ассоциирован с высоким риском развития злокачественных опухолей молочных желез, щитовидной железы, почек, кишечника, матки, а также меланомы. По этой причине пациенты должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением (табл. 4).

Для лечения опухолевых процессов при СК возможно назначение таргетной терапии ингибиторами mTOR [60].



Рис. 5. Пациент Ч., 11 лет, синдром Горлина–Гольца. А, Б. Отмечаются гипертелоризм, широкая западающая переносица, выступающие лобные бугры, прогнатизм. У пациента выявлен патогенный вариант гена *PTCH1* с.3450-1G>A, затрагивающий акцепторный сайт сплайсинга, в гетерозиготном состоянии

Fig. 5. Patient Ch., 11 years old, Gorlin-Goltz syndrome. Hypertelorism, wide retracted bridge of the nose, protruding frontal tubercles, prognathism are noted. A heterozygous pathogenic variant of the *PTCH1* gene с.3450-1G>A was found

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению за пациентами с СГГ (по данным L. Guerrini-Rousseau et al.) [47]

Table 2. Recommendations for monitoring patients with Gorlin–Goltz syndrome (according to L. Guerrini-Rousseau et al.) [47]

Опухоль <i>Tumor</i>	Метод скрининга <i>Screening method</i>	PTCH1-ассоциированный СГГ <i>PTCH1-associated Gorlin–Goltz syndrome</i>	SUFU-ассоциированный СГГ <i>SUFU-associated Gorlin–Goltz syndrome</i>
БКР <i>Basal cell carcinoma</i>	Дерматоскопия <i>Dermatological examination</i>	Ежегодно с 10 лет либо раньше, если ранее назначалась лучевая терапия <i>Annually beginning at 10 earlier if previous radiotherapy</i>	Ежегодно с 20 лет либо раньше, если ранее назначалась лучевая терапия <i>Annually beginning at 20 earlier if previous radiotherapy</i>
Одонтогенные кисты челюсти <i>Odontogenic cysts of jaws</i>	Наблюдение стоматолога; ортопантограмма либо МРТ <i>Dental examination; orthopanthogram consider MRI</i>	Ежегодно с 2 лет <i>Annually beginning at 2 year</i>	Ежегодно с 8 лет <i>Annually beginning at 8 year</i>
МБ <i>Medulloblastoma</i>	МРТ головного мозга <i>Brain MRI</i>	Наблюдение невролога, МРТ по показаниям <i>Neurological examination, brain MRI, only if symptoms or neurological signs appear</i>	Каждые 3–4 мес первые 3 года жизни, затем каждые 6 мес до 5 лет <i>Every 3–4 months during the first 3 years then every 6 months until 5 years</i>
Менингиома <i>Meningioma</i>	МРТ головного мозга <i>Brain MRI</i>	—	Каждые 3–4 года с 30 лет либо после завершения лечения по поводу МБ <i>Every 3–5 years beginning at age 30 or after completion of treatment for medulloblastoma</i>
Опухоли яичников <i>Ovarian tumors</i>	Ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза <i>Pelvic ultrasound</i>	Однократно по окончании пубертатного периода (18 лет) <i>Once at the end of adolescence (18 years)</i>	Каждые 3 года с 5 лет <i>Every 3 years beginning at 5 year</i>
Кардиальная фиброма <i>Cardiac fibroma</i>	Эхокардиография <i>Echocardiography</i>	В момент постановки диагноза, желательно в первые 6 месяцев жизни <i>At the time of diagnosis of Gorlin–Goltz syndrome, ideally in the first 6 months of life</i>	В момент постановки диагноза, желательно в первые 6 месяцев жизни <i>At the time of diagnosis of Gorlin–Goltz syndrome, ideally in the first 6 months of life</i>



Рис. 6. Пациент Н., 14 дней, СК. Визуализируются множественные гамартомы кожи и слизистых оболочек полости рта. Фото из архива профессора Н.Н. Мурашкина

Fig. 6. Patient N., 14 days old, Cowden's syndrome. Multiple hamartomas of the skin and mucous membranes of the oral cavity are visualized. Photo from the archive of professor N.N. Murashkina

Таблица 3. Диагностические критерии СК NCCN (версия 2.2017) [58, 59]

Table 3. NCCN diagnostic criteria for Cowden's syndrome (version 2.2017) [58, 59]

Большие критерии <i>Major criteria</i>	Малые критерии <i>Minor criteria</i>
Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>	Расстройства аутистического спектра <i>Autism spectrum disorders</i>
Эпителиальный рак эндометрия <i>Epithelial endometrial cancer</i>	Рак толстой кишки <i>Colon cancer</i>
Фолликулярный рак щитовидной железы <i>Follicular thyroid cancer</i>	Гликогенный акантоз пищевода (≥ 3 участков) <i>Esophageal glycogen acanthosis (≥ 3 sites)</i>
Гастроинтестинальные гамартомы (включая ганглионевромы; кроме гиперпластических полипов; ≥ 3) <i>Gastrointestinal hamartomas (including ganglioneuromas; except hyperplastic polyps; ≥ 3)</i>	Липомы (≥ 3) <i>Lipomas (≥ 3)</i>
Болезнь Лермитта–Дукло (у взрослых) <i>Lhermitte–Duclos disease (in adults)</i>	Умственная отсталость ($IQ \leq 75$) <i>Mental retardation ($IQ \leq 75$)</i>
Макроцефалия (мегалцефалия) <i>Macrocephaly (megalcephaly)</i>	Папиллярный или фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы <i>Papillary or follicular variant of papillary thyroid cancer</i>
Макулярная гиперпигментация головки полового члена <i>Macular hyperpigmentation of the glans penis</i>	Доброкачественные заболевания щитовидной железы (аденома, многоузловой зоб) <i>Benign thyroid diseases (adenoma, multinodular goiter)</i>
Множественные фибромы и папилломы кожи, фиброматоз десен <i>Multiple fibromas and papillomas of the skin, fibromatosis of the gums</i>	Почечно-клеточная карцинома <i>Renal cell carcinoma</i>
Множественные трихолеммумы (≥ 3 , хотя бы 1 с гистологическим подтверждением) <i>Multiple tricholemmomas (≥ 3, at least one with histological confirmation)</i>	Тестикулярный липоматоз <i>Testicular lipomatosis</i>
Ладонно-подошвенный кератоз (≥ 3 участков) <i>Palmar plantar keratosis (≥ 3 sites)</i>	Сосудистые аномалии, в том числе внутричерепные венозные аномалии <i>Vascular anomalies, including intracranial venous anomalies</i>
Кожно-слизистые невриномы (≥ 3) <i>Mucocutaneous neuromas (≥ 3)</i>	—
Папилломы в полости рта, особенно на языке и деснах (≥ 3) <i>Papillomas in the oral cavity, especially on the tongue and gums (≥ 3)</i>	—

Примечание. Клинический диагноз СК является правомочным при наличии 3 или более больших критериев, включая макроцефалию, болезнь Лермитта–Дукло или гамартомы гастроинтестинального тракта; либо 2 больших и 3 или более малых критериев.

Note. The clinical diagnosis of Cowden's syndrome is eligible when 3 or more major criteria are present, including macrocephaly, Lhermitte–Duclos disease, or gastrointestinal hamartomas; or 2 major and 3 or more minor criteria.

Таблица 4. Рекомендации по диспансерному наблюдению пациентов с СК (по данным М.Р. Smerdel et al.) [56]

Table 4. Recommendations for dispensary observation of patients with Cowden syndrome (according to M.P. Smerdel et al) [56]

Нозология <i>Nosology</i>	Риск развития опухоли в течение жизни <i>Lifetime cancer risk</i>	Рекомендации по наблюдению <i>Surveillance recommendations</i>
Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>	До 85 % <i>Up to 85%</i>	Начиная с 30 лет ежегодный клинический осмотр, УЗИ + маммография. МРТ по показаниям <i>Beginning at 30 year clinical examination, ultrasound + mammography annually. MRI if needed</i>
Рак щитовидной железы <i>Thyroid cancer</i>	35–38 %	УЗИ и клинический осмотр ежегодно с 15 лет <i>Ultrasound and clinical examination annually beginning at 15 year</i>
Почечно-клеточная карцинома <i>Renal cell carcinoma</i>	34 %	МРТ забрюшинного пространства каждые 6 мес, начиная с 40 лет <i>Kidney MRI every 6 months beginning at 40 year</i>
Рак эндометрия <i>Endometrial cancer</i>	19–28 %	Ежегодно трансвагинальное УЗИ и биопсия эндометрия с 30 лет либо на 5–10 лет раньше возраста постановки диагноза у члена семьи <i>Annually transvaginal ultrasound and endometrial biopsy beginning at 30 year or 5–10 years earlier than the age of diagnosis in a family member</i>
Рак кишечника <i>Colon cancer</i>	9–16 %	Колоноскопия каждые 5 лет с 35 лет, либо раньше по показаниям <i>Colonoscopy every 5 years from age 35, or earlier if needed</i>
Меланома <i>Melanoma</i>	6 %	Дерматологический осмотр при постановке диагноза, периодичность определяется индивидуально <i>Dermatological examination at the time of diagnosis, the frequency is determined individually</i>

Туберозный склероз

Туберозный склероз (ТС) или болезнь Бурневилля (Tuberous sclerosis, TSC) – это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота патологии у новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000, среди взрослого населения составляет 1:20 000 – 1:100 000 [61].

Молекулярная диагностика

Развитие ТС связано с наличием патогенных (инактивирующих) мутаций в генах *TSC1* (ТС 1-го типа, TSC1, OMIM #191100) и *TSC2* (ТС 2-го типа, TSC2, OMIM #613254). Около 10–30 % случаев ТС обусловлены мутациями в гене *TSC1*. Мутации в гене *TSC2* ассоциированы с более тяжелой формой заболевания [62].

Клинические проявления

Наиболее характерным признаком ТС является развитие множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, ЖКТ, эндокринную и костную системы (рис. 7). Появление новообразований в головном мозге существенно повышает риск развития эпилепсии и умственной отсталости. Наиболее часто встречающимися ранними признаками являются рабдомиома сердечной мышцы (59 %) и гипомеланотические макулы или другие кожные проявления (39 %). Один или оба этих признака наблюдаются у 85 % пациентов [63]. Как

правило, диагноз ТС ставится в первые 6 месяцев жизни ребенка ввиду возможности антенатального выявления кардиальной патологии [64]. Судороги на момент постановки диагноза наблюдаются всего у 15 % детей с ТС, но в течение первого года жизни эпилепсия развивалась у 73 % пациентов [65]. Эпилепсия при ТС часто отличается резистентностью к противосудорожной терапии [66]. Умственная отсталость развивается у 57 % больных [67]. Диагноз ТС ставится на основании международных диагностических критериев (табл. 5).

Онкологический риск

Наиболее распространенными новообразованиями при ТС являются рабдомиомы сердца или кардиальные рабдомиомы. У 96 % младенцев с кардиальными рабдомиомами в дальнейшем диагностируется ТС [68]. После рождения клинические проявления рабдомиомы могут быть различными и варьируют от бессимптомного течения (или их обратного развития до зрелого возраста) до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу, что определяется размером опухоли, ее множественностью, локализацией, степенью пролабирования в полости сердца и сосудов, обструкцией клапанов. В ряде случаев рабдомиомы вызывают нарушение сердечного ритма [69]. Поражение почек – самая частая причина смерти при ТС, обычно вызванная ангиомиолипомами. Почечные ангиомиолипозы встречаются у 70–90 % пациентов во взрослом возрасте и могут привести к спонтанно-

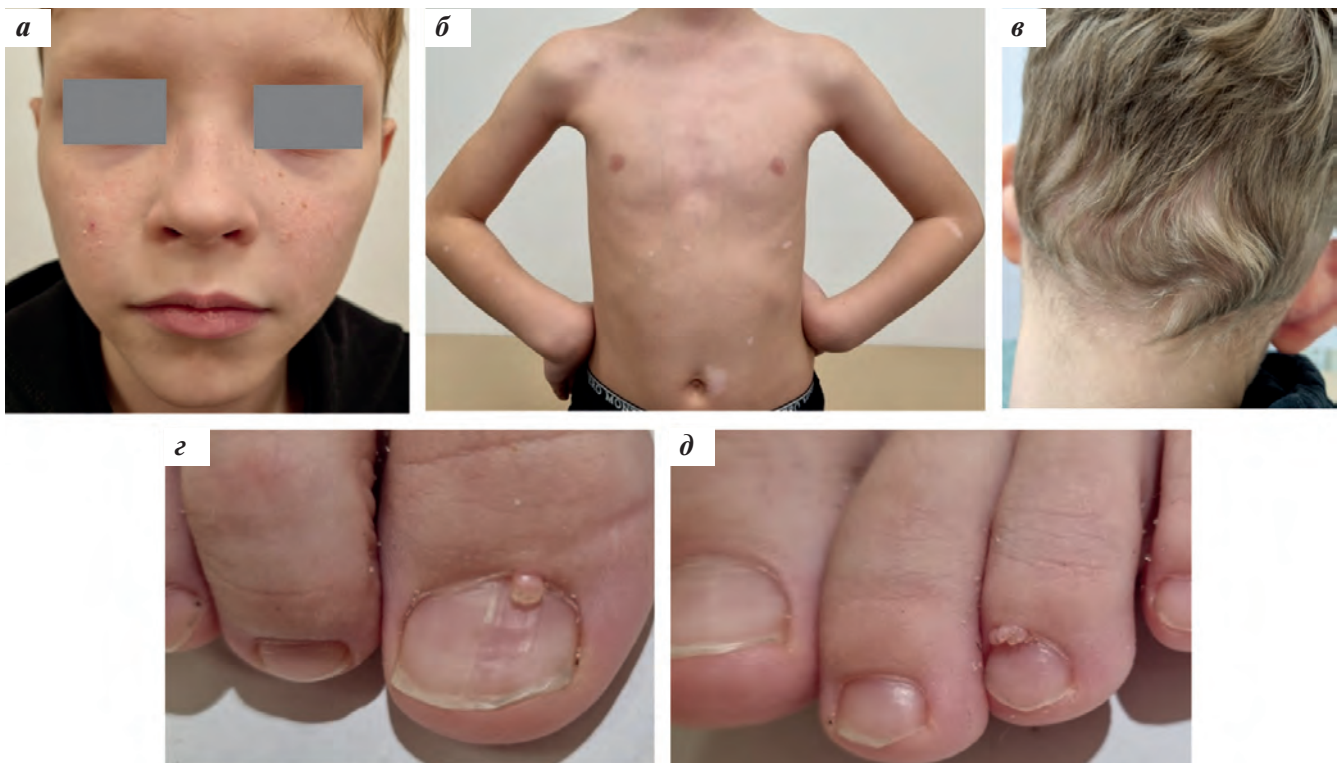


Рис. 7. Пациент Ю., 9 лет, ТС. Визуализируются фиброматозные подкожные узелки, телеангиэктазии, аденомы сальных желез, ангиофибромы кожи лица (а), очаги депигментации (б, в), околоногтевые фибромы (з, д). У пациента выявлен патогенный вариант *c.138+1G>A* в гене *TSC2*, затрагивающий донорный сайт сплайсинга

Fig. 7. Patient Y., 9 years old, TSC. Fibromatous subcutaneous nodules, telangiectasias, adenomas of the sebaceous glands, angiofibromas of the skin of the face (a), foci of depigmentation (б, в), periungual fibromas (з, д) are visualized. The patient has a pathogenic variant *c.138+1G>A* in the *TSC2* gene affecting the donor splicing site

Таблица 5. Диагностические критерии ТС (по данным H. Northrup et al.) [62]

Table 5. Diagnostic criteria for TSC (according to H. Northrup et al.) [62]

Большие критерии <i>Major criteria</i>	Малые критерии <i>Minor criteria</i>
Гипомеланотические макулы (в количестве ≥ 3 ; диаметр ≥ 5 мм) <i>Hypomelanotic maculae (≥ 3; diameter ≥ 5 mm)</i>	Пятна типа «конфетти» на коже <i>“Confetti” spots on the skin</i>
Ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на коже головы <i>Angiofibromas (≥ 3) or fibrous plaques on the scalp</i>	Углубления эмали зубов (≥ 3) <i>Enamel pits (≥ 3)</i>
Околоногтевые фибромы (≥ 2) <i>Periungual fibromas (≥ 2)</i>	Ахроматический участок сетчатки <i>Achromatic area of the retina</i>
Участки «шагреновой» кожи <i>“Shagreen” leather patches</i>	Множественные кисты почек <i>Multiple renal cysts</i>
Множественные гамартомы сетчатки <i>Multiple retinal hamartomas</i>	Гамартомы внепочечной локализации <i>Extrarenal hamartomas</i>
Корковые дисплазии (≥ 3): корковые туберы (зоны дисплазии коры головного мозга) и миграционные тракты в белом веществе головного мозга <i>Cortical dysplasias (≥ 3): cortical tubers (zones of dysplasia of the cerebral cortex) and migratory tracts in the white matter of the brain</i>	Склеротические поражения костей <i>Sclerotic bone lesions</i>
Субэпендимальные узлы (≥ 2) <i>Subependymal nodes (≥ 2)</i>	Фибромы полости рта (≥ 2) <i>Oral fibromas (≥ 2)</i>
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы <i>Subependymal giant cell astrocytoma</i>	—
Кардиальная рабдомиома <i>Cardiac rhabdomyoma</i>	—
Лимфангиолейомиоматоз* <i>Lymphangiomyomatosis*</i>	—
Ангиомиолипомы (≥ 2)* <i>Angiomyolipomas (≥ 2)*</i>	—
Однозначный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых (*сочетание лимфангиолейомиоматоза легких и ангиомиолипомы без других признаков туберозного склероза недостаточно для окончательного диагноза) Definite diagnosis: 2 major criteria or 1 major and 2 minor (*a combination of the 2 Major clinical features Lymphangiomyomatosis and angiomyolipomas without other features does not meet criteria for a Definite Diagnosis)	
Возможный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий либо ≥ 2 малых критериев Possible diagnosis: 1 major and 1 minor criterion or ≥ 2 minor criteria	

му кровотечению и прогрессирующему разрушению органа. Ангиолипомы могут обнаруживаться также в легких и печени. У пациентов с ТС может возникать карцинома почек (в 2–3 % случаев), обычно она развивается в детском возрасте [68, 69].

Наблюдение

Пациентам с установленным и предполагаемым диагнозом ТС показано тщательное наблюдение: МРТ головного мозга 1 раз в 1–3 года, электроэнцефалография 1 раз в 6 нед до года и 1 раз в 3 мес до 2 лет, МРТ органов брюшной полости (ОБП) 1 раз в 1–3 года, электрокардиограмма и эхокардиография 1 раз в 1–3 года, ежегодный осмотр офтальмолога, дерматолога, тщательный мониторинг темпов умственного и моторного развития. Взрослым пациентам рекомендована регулярная компьютерная томография органов грудной клетки. При наличии показаний частота и объем исследований могут быть увеличены [62]. Для лечения опухолевых образований (ангиолипомы, астроцитомы) пациентам с ТС показано хирургическое лечение, назначение ингибиторов mTOR. Кроме того, назначение ингибиторов mTOR уменьшает частоту судорог [68].

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз (НФ) — одно из распространенных наследственных заболеваний, предрасполагающих к возникновению опухолей с поражением нервов, кожи и центральной нервной системы. НФ включает 3 генетически отдельных нейрокожных синдрома: НФ 1-го типа (НФ1), НФ 2-го типа (НФ2)

и шванноматоз. Каждый из них имеет свой патогенез и ассоциируется с генетическими изменениями в разных генах: *NF1*, *NF2*, *SMARCB1* или *LZTR1* соответственно, благодаря чему стала возможной их генетическая диагностика [70–72].

Молекулярная диагностика

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и ассоциируется с мутациями в гене *NF1*. Около 50 % случаев — результат мутации *de novo*. Ген *NF1* локализуется на коротком плече 17-й хромосомы (локус 17q11.2) и кодирует белок нейрофибрин, который является опухолевым супрессором [74]. Открытие роли *NF1* в передаче сигнала во внутриклеточном каскаде RAS/MAPK позволило рассматривать НФ1 в качестве одного из многих аутосомно-доминантных генетических синдромов, относящихся к RAS-патиям [75–77].

Клинические проявления

Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, широким диапазоном и вариабельностью клинических проявлений, даже в пределах одной семьи, прогрессирующим течением и высоким риском осложнений, среди которых есть тяжелые (слепота за счет опухоли зрительных нервов, развитие злокачественных опухолей). Типичные клинические проявления включают наличие множественных пятен цвета «кофе с молоком», лентициноза преимущественно аксиллярных и паховых складок, узелков Лиша, глиом зрительных нервов и нейрофибром (рис. 8). Другие особенности, связанные с НФ1, — это низкий



Рис. 8. Пациент Г., 7 лет, НФ1. Визуализируются множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже лица, туловища; плексиформная нейрофиброма (ПН) правой щечной, околоушной, височной и шейной областей. Выявлен патогенный вариант в 24-м экзоне гена *NF1* с.С3163Т (р.С1055Х), приводящий к преждевременной остановке синтеза белка нейрофибромина

Fig. 8. Patient G., 7 years old, NF1. Multiple “café-au-lait” spots are visualized on the skin of the face and body; plexiform neurofibroma of the right buccal, parotid, temporal, and cervical regions. A pathogenic variant was found in exon 24 of the *NF1* gene c.С3163Т (p.С1055Х), leading to premature termination of neurofibromin protein synthesis

рост, макроцефалия, сколиоз и специфические костные аномалии, когнитивные расстройства, дефицит внимания, расторможенность, трудности с обучением и повышенный риск развития злокачественных опухолей.

Диагноз НФ1 ставится на основании диагностических критериев, принятых в 2021 г. Международной группой по разработке диагностических критериев нейрофиброматоза (International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria, I-NF-DC), которые представлены ниже [78].

А: В отсутствие НФ1 у родителей заболевание диагностируется у детей при наличии 2 и более следующих критериев:

- 6 и более светло-коричневых пигментных пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм в препубертатном периоде/15 мм в постпубертатном периоде;
- множественные лентиго в подмышечной или паховой областях;
- 2 или более нейрофибром любого типа или одна ПН;
- глиома зрительного нерва;
- 2 и более узелков Лиша на радужной оболочке, обнаруженных методом осмотра при помощи щелевой лампы или 2 и более аномалий сосудистой оболочки глаза;
- отличительные изменения костной ткани (переднебоковая дисплазия большеберцовой кости, дисплазия крыльев клиновидной кости, псевдоартроз длинной трубчатой кости);
- гетерозиготный патогенный вариант в гене *NF1*.

В: НФ1 диагностируется у ребенка, у родителей которого присутствуют вышеназванные критерии НФ1, если у самого ребенка при этом наблюдаются один или более таких критериев.

Следует иметь в виду, что возможна мозаичная форма НФ1, поэтому также разработаны критерии диагностики мозаичного НФ1 [78]. Диагноз «мозаичный НФ1» наиболее вероятен в случае наличия из перечня симптомов лишь пятен цвета «кофе с молоком» или лентиго.

Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с синдромом Легиуса (СЛ) (Legius syndrome, LGSS, OMIM #611431). СЛ также является аутосомно-доминантным заболеванием и имеет некоторое сходство с НФ1, однако протекает менее тяжело. СЛ встречается с частотой 1:46 000–75 000 новорожденных и ассоциирован с мутациями в гене *SPRED1* на хромосоме 15q14. Пациенты с СЛ обычно имеют множественные пятна цвета «кофе с молоком», иногда связанные с лентигинозом крупных складок, различные дисморфические признаки, такие как гипертелоризм или макроцефалия, липомы, а также когнитивные расстройства. Однако СЛ не ассоциирован с нейрофибромами, глиомами зрительного нерва, узелками Лиша или предрасположенностью к опухолям [78, 79].

Также НФ1 имеет некоторые перекрывающиеся признаки, такие как пятна цвета «кофе с молоком» и опухоли головного мозга, с синдромом дефицита репарации ошибочно спаренных оснований (или синдром Тюрко) (Constitutional mismatch repair syndrome, CMMRD; Mismatch repair cancer syndrome, MMRCS), который ассоциирован с биаллельными мутациями в генах системы репарации ДНК [80].

НФ2 (Neurofibromatosis type II, NF2; OMIM #101000) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене *NF2*, расположенном на хромосоме 22q12. Ген *NF2* кодирует белок нейрофибромин-2, или мерлин, который играет важную роль в реализации контактного торможения при делении клеток, участвуя в соединении мембранных белков с актиновым цитоскелетом. Частота встречаемости НФ2 составляет 1 на 25 000 новорожденных [81]. Абсолютным признаком НФ2 являются двусторонние опухоли VIII пары черепно-мозговых нервов (акустические невриномы), также встречаются опухоли головного и спинного мозга: менингиомы, эпендимомы и глиомы. Приблизительно 70 % больных имеют изменения на коже и дистальных ветвях периферических нервов (пятна цвета «кофе с молоком», шванномы, нейрофибромы). У 60–80 % пациентов с НФ2 отмечены зрительные нарушения, чаще всего это катаракта (80 %), гамартомы сетчатки, менингиомы зрительных нервов [82, 83].

Шванноматоз (Schwannomatosis, SWNTS) – это редкая форма НФ, которая была выявлена не так давно. Для этого заболевания характерно образование множественных шванном при отсутствии критериев НФ2. Шванноматоз наследуется аутосомно-доминантно и связан с мутацией гена *SMARCB1* (SWNTS1, #615670) на хромосоме 22q11.23 [84] или гена *LZTR1* (SWNTS2, OMIM #6156700) на хромосоме 22q11.21 [85]. Шванномы обычно возникают после 30 лет.

Такие признаки НФ1, как пятна цвета «кофе с молоком» и когнитивные нарушения, при шванноматозе могут отсутствовать.

Онкологический риск

У носителя герминальных мутаций гена *NF1* могут возникать доброкачественные и злокачественные опухоли. ПН развиваются у 30–50 % пациентов с НФ1 и представляют собой доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов, однако они могут включать множество нервных сплетений и расти вдоль нервных волокон, достигая гигантских размеров [78, 83, 86]. ПН состоят из неопластических шванновских клеток, также могут включать дополнительные неопухолевые компоненты. Важно отличать ПН от кожных и подкожных нейрофибром, так как ПН могут вызывать серьезные клинические осложнения, также имеется риск их малигнизации. Злокачественные опухоли оболочки периферических нервов развиваются у 3 % всех пациентов с НФ1, могут возникать в возрасте 15–40 лет, всегда связаны с сильной болью и имеют неблагоприятный прогноз [87]. В целом, согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость онкологическими заболеваниями при НФ1 примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции [88]. В детском возрасте у лиц с НФ1 встречаются эмбриональные детские опухоли, чаще – эмбриональная рабдомиосаркома с локализацией в урогенитальном тракте [89].

Наблюдение

Пациентам с НФ1 показано тщательное динамическое наблюдение врачей-специалистов, включая невролога, онколога, офтальмолога, дерматолога, ортопеда и кардиолога, ежегодно УЗИ ОБП, забрюшинного пространства, малого таза, МРТ головного мозга в динамике с 3 лет 1 раз в 3–4 года [90].

Хирургическое лечение является в настоящее время единственным методом лечения злокачественных опухолей или опухолей, вызывающих сильный дискомфорт или косметический дефект либо приводящих к развитию жизнеугрожающих состояний (сдавление расположенных рядом с опухолью органов) [90, 91]. ПН в большинстве случаев являются неоперабельными, поскольку они часто окружают жизненно важные органы, а также обладают высокой инвазивностью или васкуляризацией прилежащих тканей. Настоящим прорывом в лечении нерезектабельных ПН стало применение селективного ингибитора MEK1/2 селуметиниба, который блокирует передачу сигналов пути RAS/RAF/MEK, пролиферацию и рост опухолевых клеток. На фоне приема селуметиниба у большинства пациентов наблюдается уменьшение объема ПН, 56 % пациентов имели длительный ответ, продолжавшийся более года [92].

Заключение

Гендерматозы представляют серьезную проблему в современной дерматологии, что вызвано большим разнообразием фенотипических проявлений и сложностью диагностики, отсутствием этиологической терапии, повышенным риском развития злокачественных новообразований. Различные кожные признаки, проявляющиеся в детстве, могут быть связаны с системным онкологическим заболеванием и представлять собой первое проявление синдромов предрасположенности к развитию рака. Раннее их распознавание позволяет своевременно начать наблюдение и профилактику злокачественных новообразований у больных детей и других членов семьи, входящих в группу риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:70. doi: 10.1186/1750-1172-6-70.
- Nishigori C., Nakano E., Masaki T., Ono R., Takeuchi S., Tsujimoto M., Ueda T. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. *Photochem Photobiol.* 2019;95(1):140–53. doi: 10.1111/php.13052.
- Mareddy S., Reddy J., Babu S., Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:534752. doi: 10.1155/2013/534752.
- Feltes B.C., Bonatto D. Overview of xeroderma pigmentosum proteins architecture, mutations and post-translational modifications. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;763:306–20. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.12.002.
- Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D., Khan S.G., Ueda T., Boyle J., Oh K.S., Imoto K., Inui H., Moriwaki S., Emmert S., Pike K.M., Raziuddin A., Plona T.M., DiGiovanna J.J., Tucker M.A., Kraemer K.H. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168–76. doi: 10.1136/jmg.2010.083022.
- Lehmann A.R., Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst).* 2020;93:102907. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102907.
- Kraemer K.H., Lee M.M., Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):241–50. doi:10.1001/archderm.123.2.241.
- Kraemer K.H., Patronas N.J., Schiffmann R., Brooks B.P., Tamura D., DiGiovanna J.J. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 2007;145(4):1388–96. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.12.020.
- Jaspers N.G., Raams A., Silengo M.C., Wijgers N., Niedernhofer L.J., Robinson A.R., Giglia-Mari G., Hoogstraten D., Kleijer W.J., Hoeijmakers J.H., Vermeulen W. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):457–66. doi: 10.1086/512486.
- Abeti R., Zeitlberger A., Peelo C., Fassihi H., Sarkany R.P.E., Lehmann A.R., Giunti P. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. *Br J Pharmacol.* 2019;176(22):4293–301. doi: 10.1111/bph.14557.
- Zheng J.F., Mo H.Y., Wang Z.Z. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3410–4. PMID: 25419376.
- Grampurohit V.U., Dinesh U.S., Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(2):205–7. doi: 10.4103/0973-1482.82932.
- Schierbeck J., Vestergaard T., Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):360–9. doi: 10.2340/00015555-3123.

14. Olson M.T., Puttgen K.B., Westra W.H. Angiosarcoma arising from the tongue of an 11-year-old girl with xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2012;6(2):255–7. doi: 10.1007/s12105-011-0303-x.
15. Schreibman I.R., Baker M., Amos C., McGarrity T.J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x.
16. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., Pelin K., Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A.S., Stratton M.R., de la Chapelle A., Aaltonen L.A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391(6663):184–7. doi: 10.1038/34432.
17. Altamish M., Dahiya R., Singh A.K., Mishra A., Aljabali A.A.A., Satija S., Mehta M., Dureja H., Prasher P., Negi P., Kapoor D.N., Goyal R., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Dua K., Gupta G. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*) or Liver Kinase B1 (*LKB1*) Gene in Peutz–Jeghers Syndrome. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(3):245–52. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451.
18. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., McLeod D.R., Graham G.E., Mangold E., Santer R., Propping P., Friedl W. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz–Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–9. doi: 10.1002/humu.20253.
19. Zhao H.M., Yang Y.J., Duan J.Q., Ouyang H.J., Liu L., Yi L.C., Xiao Z.H., Zheng Y., Peng L., Attard T.M., Li D.Y., You J.Y. Clinical and Genetic Study of Children With Peutz–Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of *STK11 De Novo* Mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):199–206. doi: 10.1097/MPG.0000000000002166.
20. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scailion M., Viala J., Daniels R., Talbot C., Attard T., Durno C., Hyer W. Management of Peutz–Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):442–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000002248.
21. McGarrity T.J., Amos C. Peutz–Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(18):2135–44. doi: 10.1007/s00018-006-6080-0.
22. Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periorbital pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(1):126–7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90229-1.
23. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949;241(26):1031–6. doi: 10.1056/NEJM194912292412601.
24. Boardman L.A., Pittelkow M.R., Couch F.J., Schaid D.J., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Carney J.A., Schwartz D.I., Thibodeau S.N., Hartmann L.C. Association of Peutz–Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(5):293–8. doi: 10.1097/00005792-200009000-00002.
25. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Малихова О.А., Семенова В.В., Козлова В.М., Казубская Т.П., Вишневецкая Я.В., Михайлова С.Н., Варфоломеева С.Р. Синдром Пейтца–Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):95–102. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102. [Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Matinyan N.V., Malikhova O.A., Semenova V.V., Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova S.N., Varfolomeeva S.R. Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):95–102. (In Russ.)].
26. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Friedl W., Möller P., Hes F.J., Järvinen H., Mecklin J.P., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R.K., Hyer W., Ponz de Leon M., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J.T., Clark S.K., Hodgson S.V. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975–86. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
27. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., Goverde A., Jelsig A.M., Latchford A., Leerdam M.E.V., Lepisto A., Puzzone M., Winship I., Zuber V., Möslin G. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473.
28. Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R., Zhu M., Li J., Mao G.P., Zhang Y.F., Ning S.B. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol.* 2017;39(6):1010428317705131. doi: 10.1177/1010428317705131.
29. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., Cruz-Correa M., Offerhaus J.A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1447–53. doi: 10.1053/gast.2000.20228.
30. Solh H.M., Azoury R.S., Najjar S.S. Peutz–Jeghers syndrome associated with precocious puberty. *J Pediatr.* 1983;103(4):593–5. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80595-2.
31. Grønsvov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:43. doi: 10.1186/1750-1172-2-43.
32. Federico J.R., Krishnamurthy K. Albinism. [Updated 2021 Aug 27]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>.
33. Ma E.Z., Zhou A.E., Hoegler K.M., Khachemoune A. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. *Arch Dermatol Res.* 2022. Online ahead of print. doi: 10.1007/s00403-022-02335-1.
34. Gong Y., Shao C., Zheng H., Chen B., Guo Y. [Study on genetic epidemiology of albinism]. *Yi Chuan Xue Bao.* 1994;21(3):169–72. Chinese. PMID: 7917429.
35. Kiprono S.K., Chaula B.M., Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer.* 2014;14:157. doi: 10.1186/1471-2407-14-157.
36. Asgari M.M., Moffet H.H., Ray G.T., Quessenberry C.P. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998–2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):976–81. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1188.
37. Roberts A., Allanson J., Jadico S.K., Kavamura M.I., Noonan J., Opitz J.M., Young T., Neri G. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006;43(11):833–42. doi: 10.1136/jmg.2006.042796.
38. Siegel D.H., McKenzie J., Frieden I.J., Rauen K.A. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):521–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10122.x.
39. Schulz A.L., Albrecht B., Arici C., van der Burgt I., Buske A., Gillessen-Kaesbach G., Heller R., Horn D., Hübner C.A., Korenke G.C., König R., Kress W., Krüger G., Meinecke P., Mücke J., Plecko B., Rossier E., Schinzel A., Schulze A., Seemanova E., Seidel H., Spranger S., Tuysuz B., Uhrig S., Wiczorek D., Kutsche K., Zenker M. Mutation and phenotypic spectrum in patients with cardiofaciocutaneous and Costello syndrome. *Clin Genet.* 2008;73(1):62–70. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00931.x.
40. Chen J., Che L., Xu C., Zhao S., Yang J., Li M., Li G., Shen Y. Cardiofacio-cutaneous syndrome-associated pathogenic MAP2K1 variants activate autophagy. *Gene.* 2020;733:144369. doi: 10.1016/j.gene.2020.144369.
41. Gos M., Smigiel R., Kaczan T., Landowska A., Abramowicz A., Sasiadek M., Bal J. MAP2K2 mutation as a cause of cardiofacio-cutaneous syndrome in an infant with a severe and fatal course of the disease. *Am J Med Genet A.* 2018;176(7):1670–4. doi: 10.1002/ajmg.a.38837.
42. Al-Rahawan M.M., Chute D.J., Sol-Church K., Gripp K.W., Stables D.L., McDaniel N.L., Wilson W.G., Waldron P.E. Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardiofacio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(13):1481–8. doi: 10.1002/ajmg.a.31819.
43. Makita Y., Narumi Y., Yoshida M., Niihori T., Kure S., Fujieda K., Matsubara Y., Aoki Y. Leukemia in cardiofacio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in *BRAF* proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(5):287–90. doi: 10.1097/MPH.0b013e3180547136.

44. Booms P., Harth M., Sader R., Ghanaati S. Vismodegib hedgehog-signaling inhibition and treatment of basal cell carcinomas as well as keratocystic odontogenic tumors in Gorlin syndrome. *Ann Maxillofac Surg.* 2015;5(1):14–9. doi: 10.4103/2231-0746.161049.
45. Gorlin R.J. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med.* 2004;6(6):530–9. doi: 10.1097/01.gim.0000144188.15902.c4.
46. Fan Z., Li J., Du J., Zhang H., Shen Y., Wang C.Y., Wang S. A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet.* 2008;45(5):303–8. doi: 10.1136/jmg.2007.055343.
47. Guerrini-Rousseau L., Smith M.J., Kratz C.P., Doergeloh B., Hirsch S., Hopman S.M.J., Jorgensen M., Kuhlen M., Michaeli O., Milde T., Ridola V., Russo A., Salvador H., Waespe N., Claret B., Brugieres L., Evans D.G. Current recommendations for cancer surveillance in Gorlin syndrome: a report from the SIOPE host genome working group (SIOPE HGWG). *Fam Cancer.* 2021;20(4):317–25. doi: 10.1007/s10689-021-00247-z.
48. Guerrini-Rousseau L., Dufour C., Varlet P., Masliah-Planchon J., Bourdeaut F., Guillaud-Bataille M., Abbas R., Bertozzi A.I., Fouyssac F., Huybrechts S., Puget S., Bressac-De Paillerets B., Caron O., Sevenet N., Dimaria M., Villebasse S., Delattre O., Valteau-Couanet D., Grill J., Brugières L. Germline SUFU mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk, and prognosis. *Neuro Oncol.* 2018;20(8):1122–32. doi: 10.1093/neuonc/nox228.
49. Evans D.G., Oudit D., Smith M.J., Rutkowski D., Allan E., Newman W.G., Lear J.T. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet.* 2017;54(8):530–6. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104669.
50. Endo M., Fujii K., Sugita K., Saito K., Kohno Y., Miyashita T. Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(2):351–7. doi: 10.1002/ajmg.a.34421.
51. Isidor B., Bourdeaut F., Lafon D., Plessis G., Lacaze E., Kannengiesser C., Rossignol S., Pichon O., Briand A., Martin-Coignard D., Piccione M., David A., Delattre O., Jeanpierre C., Sévenet N., Le Caignec C. Wilms' tumor in patients with 9q22.3 microdeletion syndrome suggests a role for PTCH1 in nephroblastomas. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):784–7. doi: 10.1038/ejhg.2012.252.
52. Bächli H., Ecker J., van Tilburg C., Sturm D., Selt F., Sahn F., Koelsche C., Grund K., Sutter C., Pietsch T., Witt H., Herold-Mende C., von Deimling A., Jones D., Pfister S., Witt O., Milde T. Molecular Diagnostics in Pediatric Brain Tumors: Impact on Diagnosis and Clinical Decision-Making – A Selected Case Series. *Klin Padiatr.* 2018;230(6):305–13. doi: 10.1055/a-0637-9653.
53. Jones E.A., Sajid M.I., Shenton A., Evans D.G. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer.* 2011;2011:217378. doi: 10.1155/2011/217378.
54. Brugières L., Pierron G., Chompret A., Paillerets B.B., Di Rocco F., Varlet P., Pierre-Kahn A., Caron O., Grill J., Delattre O. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line SUFU mutations. *J Med Genet.* 2010;47(2):142–4. doi: 10.1136/jmg.2009.067751.
55. Kool M., Jones D.T., Jäger N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V., Piro R.M., Esparza L.A., Markant S.L., Remke M., Milde T., Bourdeaut F., Ryzhova M., Sturm D., Pfaff E., Stark S., Hutter S., Seker-Cin H., Johann P., Bender S., Schmidt C., Rausch T., Shih D., Reimand J., Sieber L., Wittmann A., Linke L., Witt H., Weber U.D., Zapatka M., König R., Beroukchim R., Bergthold G., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., Schmidt S., Wolf S., Lawerenz C., Bartholomae C.C., von Kalle C., Unterberg A., Herold-Mende C., Hofer S., Kulozik A.E., von Deimling A., Scheurlen W., Felsberg J., Reifenberger G., Hasselblatt M., Crawford J.R., Grant G.A., Jabado N., Perry A., Cowdrey C., Croul S., Zadeh G., Korbel J.O., Doz F., Delattre O., Bader G.D., McCabe M.G., Collins V.P., Kieran M.W., Cho Y.J., Pomeroy S.L., Witt O., Brors B., Taylor M.D., Schüller U., Korshunov A., Eils R., Wechsler-Reya R.J., Lichter P., Pfister S.M.; ICGC PedBrain Tumor Project. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell.* 2014;25(3):393–405. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.004.
56. Smerdel M.P., Skytte A.B., Jelsing A.M., Ebbelhøj E., Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020;63(5):103873. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103873.
57. Yehia L., Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews*® [Electronic resource]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301661.
58. Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Ins.* 2013;105:1607–16. doi: 10.1093/jnci/djt277.
59. NCCN, 2019. Clinical practice guidelines in Oncology version 3. Pp. 20–24. [Electronic resource]: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.
60. Komiya T., Blumenthal G.M., DeChowdhury R., Fioravanti S., Ballas M.S., Morris J., Hornyak T.J., Wank S., Hewitt S.M., Morrow B., Memmott R.M., Rajan A., Dennis P.A. A Pilot Study of Sirolimus in Subjects with Cowden Syndrome or Other Syndromes Characterized by Germline Mutations in *PTEN*. *Oncologist.* 2019;24(12):1510-e1265. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0514.
61. Davis P.E., Dhima R.F., Sideridis G., Peters J.M., Au K.S., Northrup H., Bebin E.M., Wu J.Y., Krueger D., Sahin M. On behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Research Network; Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20164040. doi: 10.1542/peds.2016-4040.
62. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., Bissler J., Darling T.N., de Vries P.J., Frost M.D., Fuchs Z., Gosnell E.S., Gupta N., Jansen A.C., Józwiak S., Kingswood J.C., Knillans T.K., McCormack F.X., Pounders A., Roberds S.L., Rodriguez-Buriticca D.F., Roth J., Sampson J.R., Sparagana S., Thiele E.A., Weiner H.L., Wheless J.W., Towbin A.J., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50–66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
63. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., Poryo M., Graf N., von Kries R., Heinrich B., Ebrahimi-Fakhari D., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M., Meyer S. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):117. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):106. PMID: 30016967.
64. Gamzu R., Achiron R., Hegesh J., Weiner E., Tepper R., Nir A., Rabinowitz R., Auslander R., Yagel S., Zalel Y., Zimmer E. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn.* 2002;22(11):1044–7. doi: 10.1002/pd.464.
65. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:217–40. doi:10.1146/annurev-genom-083118-015354.
66. Curatolo P., Nabbout R., Lagae L., Aronica E., Ferreira J.C., Feucht M., Hertzberg C., Jansen A.C., Jansen F., Kotulska K., Moavero R., O'Callaghan F., Papavasiliou A., Tzadok M., Józwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(5):738–48. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006.
67. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56. doi: 10.1056/NEJMra055323.
68. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9639):657–68. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9.
69. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И., Полякова А.В., Имянитов Е.Н., Захарова Е.Ю. Первые результаты функционирования регистра больных туберозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(5):113–20. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M., Kobrinsky B.A., Podolnaya M.A., Shagam L.I., Polyakova A.V., Imyanitov E.N., Zakharova E.Yu. The first results of tuberous sclerosis registry. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;60(5):113–20. (In Russ.).]

70. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N., Moss C., Willshaw H., Evans D.G., Upadhyaya M., Towers R., Gleeson M., Steiger C., Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81–8. doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
71. Lloyd S.K., Evans D.G. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Clin Neurol.* 2013;115:957–67. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00054-0.
72. Neurofibromatosis Fact Sheet, NINDS, Publication date August 2020. NIH Publication No. 20-NS-2126. [Electronic resource]: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/fact-sheets/neurofibromatosis-fact-sheet>.
73. Williams V.C., Lucas J., Babcock M.A., Gutmann D.H., Korf B., Maria B.L. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124–33. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
74. Cichowski K., Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001;4(4):593–604. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00245-8.
75. Tidyman W., Rauen K. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230–6. doi: 10.1016/j.gde.2009.04.001.
76. Rauen K.A., Huson S.M., Burkitt-Wright E., Evans D.G., Farschtschi S., Ferner R.E., Gutmann D.H., Hanemann C.O., Kerr B., Legius E., Parada L.F., Patton M., Peltonen J., Ratner N., Riccardi V.M., van der Vaart T., Vikkula M., Viskochil D.H., Zenker M., Upadhyaya M. Recent developments in neurofibromatosis and RASopathies: management, diagnosis and current and future therapeutic avenues. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):1–10. doi: 10.1002/ajmg.a.36793.
77. Kratz C.P., Rapisuwon S., Reed H., Hasle H., Rosenberg P.S. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(2):83–9. doi: 10.1002/ajmg.c.30300.
78. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
79. Brems H., Chmara M., Sahbatou M., Denayer E., Taniguchi K., Kato R., Somers R., Messiaen L., De Schepper S., Fryns J.P., Cools J., Marynen P., Thomas G., Yoshimura A., Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39(9):1120–6. doi: 10.1038/ng2113.
80. Wimmer K., Rosenbaum T., Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* 2017;91(4):507–19. doi: 10.1111/cge.12904.
81. Asthagiri A.R., Parry D.M., Butman J.A., Kim H.J., Tsilou E.T., Zhuang Z., Lonser R.R. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373(9679):1974–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2.
82. Baser M.E., Friedman J.M., Wallace A.J., Ramsden R.T., Joe H., Evans D.G. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology.* 2002;59(11):1759–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000035638.74084.f4.
83. Kresak J.L., Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):98–104. doi:10.1055/s-0036-1579766.
84. Bacci C., Sestini R., Provenzano A., Paganini I., Mancini I., Porfirio B., Vivarelli R., Genuardi M., Papi L. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *Neurogenetics.* 2010;11(1):73–80. doi: 10.1007/s10048-009-0204-2.
85. Piotrowski A., Xie J., Liu Y.F., Poplawski A.B., Gomes A.R., Madanec P., Fu C., Crowley M.R., Crossman D.K., Armstrong L., Babovic-Vuksanovic D., Bergner A., Blakeley J.O., Blumenthal A.L., Daniels M.S., Feit H., Gardner K., Hurst S., Kobelka C., Lee C., Nagy R., Rauen K.A., Slopis J.M., Suwannarat P., Westman J.A., Zanko A., Korf B.R., Messiaen L.M. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet.* 2014;46(2):182–7. doi: 10.1038/ng.2855.
86. Tchernev G., Chokoeva A.A., Patterson J.W., Bakardzhiev I., Wollina U., Tana C. Plexiform Neurofibroma: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2663. doi: 10.1097/MD.0000000000002663.
87. Leroy K., Dumas V., Martin-Garcia N., Falzone M.C., Voisin M.C., Wechsler J., Revuz J., Créange A., Levy E., Lantieri L., Zeller J., Wolkenstein P. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol.* 2001;137(7):908–13. PMID: 11453810.
88. Zöller M.E., Rembeck B., Odén A., Samuelsson M., Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997;79(11):2125–31. PMID: 9179058.
89. Crawford A.H. Neurofibromatosis in children. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1986;218:1–60. PMID: 3083645.
90. Ly K.I., Blakeley J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
91. Goodden J., Pizer B., Pettorini B., Williams D., Blair J., Didi M., Thorp N., Mallucci C. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(1):1–12. doi: 10.3171/2013.8.PEDS12546.
92. 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.

Статья поступила в редакцию: 06.05.2022. Принята в печать: 26.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 06.05.2022. Accepted for publication: 26.05.2022.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-75-84>



SMARCA4-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы

Н.А. Андреева¹, Э.И. Людовских¹, Д.М. Коновалов¹, М.В. Телешова¹, А.М. Митрофанова¹, М.А. Курникова¹, Л.А. Ясько¹, А.Е. Друй¹, М.Ю. Горошкова², Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского»; Россия, 654063, Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Димитрова, 33

Контактные данные: Наталья Александровна Андреева andreeva793@bk.ru

Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) – это редкое злокачественное новообразование детского возраста, отличающееся агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости ЗРО вне центральной нервной системы (экстракраниальные ЗРО) составляет 0,02–0,03 на 100 000 детского населения. В большинстве случаев в основе развития ЗРО лежат инактивирующие мутации гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1*, приводящие к отсутствию экспрессии белка *SMARCB1* (*IN11/hSNF5/BAF47*) в опухоли. Среди ЗРО, экспрессирующих *SMARCB1* (*IN11*), описаны абберации гена *SMARCA4*, что является крайне редким молекулярным событием. На данный момент в международной литературе описаны единичные наблюдения.

Представленная статья содержит описание клинического случая пациента с диагнозом ЗРО мягких тканей с альтерацией в гене *SMARCA4*. Характерными особенностями представленного случая являются врожденный характер опухоли, нетипичная локализация, крайне агрессивное клиническое течение заболевания. На примере описанного клинического случая представлены особенности диагностики *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, а также место молекулярно-генетических методов исследования в уточнении диагноза. Кроме того, подчеркнуто, что выявление соматических изменений в генах *SMARCB1* и *SMARCA4* требует дополнительного исследования их герминального статуса для исключения/подтверждения синдромов предрасположенности к рабдоидным опухолям.

Ключевые слова: дети, злокачественная рабдоидная опухоль, *SMARCB1*, *SMARCA4*

Для цитирования: Андреева Н.А., Людовских Э.И., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Митрофанова А.М., Курникова М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горошкова М.Ю., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. *SMARCA4*-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(2):75–84.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Э.И. Людовских: врач-ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: evcola@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

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

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

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

М.А. Курникова: к.м.н., врач-генетик лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-код: 9721-6910

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

М.Ю. Горошкова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии, гематологии КДКБ, e-mail: mgor.14@yandex.ru

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

Д.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@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Н.А. Андреева, Э.И. Людовских: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова, М.А. Курникова, Л.А. Ясько, А.Е. Друй, М.Ю. Горошкова, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, анализ полученных данных, дополнение текста рукописи, научное редактирование статьи, литературное редактирование

SMARCA4-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review

N.A. Andreeva¹, E.I. Lyudovskikh¹, D.M. Konovalov¹, M.V. Teleshova¹, A.M. Mitrofanova¹, M.A. Kurnikova¹, L.A. Yasko¹, A.E. Druy¹, M.Yu. Goroshkova², T.V. Shamanskaya¹, 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; ²Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy; 33 Dimitrova St., Novokuznetsk, Kemerovo region, 654063, Russia

Malignant rhabdoid tumor (MRT) is a rare malignant neoplasm of childhood, characterized by an aggressive course and an extremely unfavorable prognosis. The frequency of MRT outside the central nervous system (extracranial MRT) is 0.02–0.03 per 100,000 children. In most cases, MRT is based on an inactivating mutations of the tumor suppressor gene *SMARCB1*, which leads to the absence of expression of the *SMARCB1* (*INI1/hSNF5/BAF47*) protein in tumor cells. Aberrations of the *SMARCA4* gene, which is an extremely rare molecular event, have been described among the MRTs expressing *SMARCB1* (*INI1*). Few case reports have been described in the international literature.

This article contains a description of a clinical case of a patient diagnosed with soft tissue MRT with *SMARCA4* gene alteration. The distinctive features of the presented case are the congenital nature of the tumor, atypical localization, and extremely aggressive clinical course of the disease. On the example of the described clinical case, diagnostics of *SMARCA4*-associated MRT are presented, as well as the place of molecular methods in diagnosis verification. In addition, it is highlighted that the detection of somatic changes in the *SMARCB1* and *SMARCA4* genes requires additional investigation of their germinal status to exclude or confirm the rhabdoid tumor predisposition syndrome.

Key words: children, malignant rhabdoid tumor, *SMARCB1*, *SMARCA4*

For citation: Andreeva N.A., Lyudovskikh E.I., Konovalov D.M., Teleshova M.V., Mitrofanova A.M., Kurnikova M.A., Yasko L.A., Druy A.E., Goroshkova M.Yu., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. *SMARCA4*-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):75–84.

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

E.I. Lyudovskikh: Resident of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evcola@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

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

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

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

M.A. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Geneticist Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-code: 9721-6910

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

M.Yu. Goroshkova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology at Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy, e-mail: mgor.14@yandex.ru

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

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

Authors' contribution

N.A. Andreeva, E.I. Lyudovskikh: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, A.M. Mitrofanova, M.A. Kurnikova, L.A. Yasko, A.E. Druy, M.Yu. Goroshkova, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, manuscript text supplement, scientific edition of the article, literary editing

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

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

Введение

Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) — это одно из наиболее клинически агрессивных злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста. В зависимости от локализации выделяют атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль (АТРО) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и экстракраниальные ЗРО, возникающие в почках (ЗРО почек), печени и других мягких тканях (ЗРО мягких тканей). Частота встречаемости ЗРО вне ЦНС составляет около 0,02–0,03 на 100 000 детского населения [1]. Наибо-

лее часто ЗРО встречаются у детей первых лет жизни. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 9,5–16,9 мес [2].

В большинстве случаев возникновение данной опухоли связано с биаллельной инактивацией гена *SMARCB1* [3]. В редких случаях опухоль может содержать альтернативную инактивацию гена *SMARCA4* без нарушений в гене *SMARCB1* [4]. В мировой практике описаны единичные случаи *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, что затрудняет систематическую характеристику данной опухоли, а также сопровождается

трудностями при постановке диагноза [5]. Каждый описанный клинический случай ЗРО с инактивацией гена *SMARCA4* является уникальным, в связи с чем целью данной публикации явилось не только описание пациента со *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО мягких тканей грудной клетки, но и представление особенностей диагностики и лечения *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО у детей.

Описание клинического случая

У доношенного ребенка от вторых родов (первый ребенок – здоров) на 2-е сутки жизни при проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, а также на последующей мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и органов брюшной полости (МСКТ ОГК и ОБП) было выявлено новообразование в проекции реберной дуги слева размерами 26 × 28 × 23 мм (объем – 8,7 см³), распространяющееся в брюшную полость, оттесняя левую почку, а также компримируя заднюю стенку селезенки (рис. 1).



Рис. 1. Инициальный снимок МСКТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием, отсроченная фаза. Синей стрелкой отмечено опухолевое образование по заднебоковой поверхности в мягких тканях на уровне 10-го и 12-го ребер слева размерами до 26 × 28 × 23 мм, объем – 8,7 см³

Fig. 1. Initial image of chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, delayed phase. The blue arrow indicates a tumor formation in soft tissues on the posterolateral surface at the level of 10 and 12 ribs on the left with dimensions up to 26 × 28 × 23 mm, volume – 8.7 cm³

В специализированном центре по месту проживания пациента была проведена операция в объеме иссечения новообразования с последующим гистологическим исследованием и установлен предварительный диагноз – плеоморфная рабдомиосаркома. Гистологические препараты направлены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения пересмотра и подтверждения диагноза (рис. 2–4). При первоначальном анализе микропрепаратов гистологическая картина могла соответствовать герминогенной опухоли – опухоли желточного мешка, однако нетипичная локализация поражения в совокупности с отсутствием экспрессии альфа-фетопротейна требовали проведения дополнительных исследований.

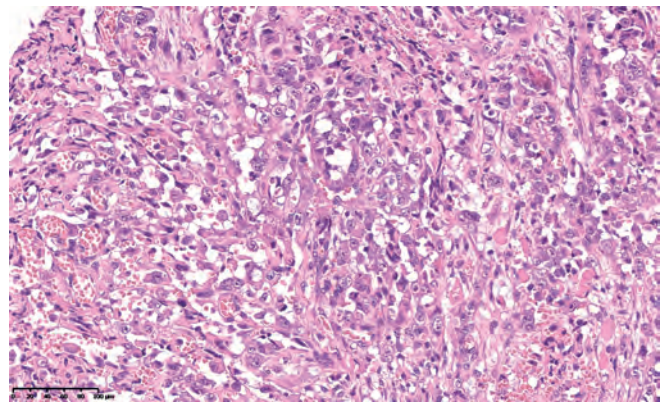


Рис. 2. Окраска гематоксилином и эозином, × 600

Fig. 2. Stained with hematoxylin and eosin, × 600

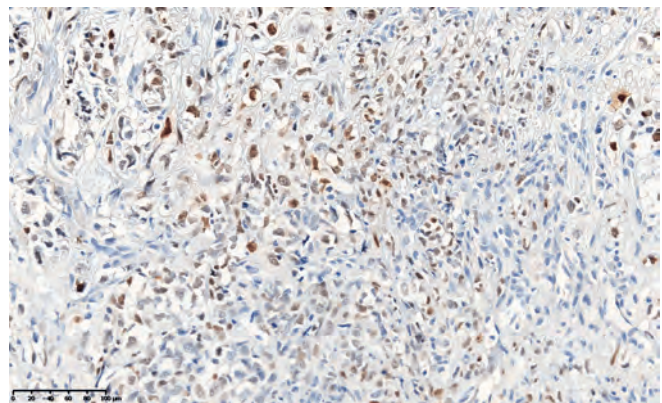


Рис. 3. Экспрессия Sall4, × 600

Fig. 3. Expression of Sall4, × 600



Рис. 4. Сохранная экспрессия INI1, × 200

Fig. 4. Preserved expression of INI1, × 200

В динамике состояние пациента прогрессивно ухудшалось. В связи с чем, учитывая быстрый локальный рост опухоли, а также возникновение опухолевого плеврита слева с коллабированием легочной паренхимы, появление метастатических очагов в печени, начато специфическое лечение, не дожидаясь результатов пересмотра гистологических препаратов, с использованием химиопрепаратов, обладающих активностью в отношении целого ряда ЗНО раннего детского возраста (курс карбоплатин/этопозид).

Для окончательной верификации гистологического диагноза данному пациенту было необходимо проведение дополнительного исследования, поскольку помимо выше-

упомянутого диагноза гистологическая картина соответствовала ЗРО, однако опухолевые клетки экспрессировали SMARCB1 (INI1) (см. рис. 4), что исключало ЗРО с абберациями в гене SMARCB1 и требовало оценки статуса гена SMARCA4, являющегося вторым описанным событием при данных ЗНО. Исходя из этого, было проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК, выделенной из ткани опухоли методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) с использованием таргетной панели, включающей все экзоны генов SMARCA4 и SMARCB1.

По результатам высокопроизводительного секвенирования в гене SMARCA4 (NM_001128849.1) в экзоне 19 была выявлена делеция 8 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона: c.2728_2735del:p.G911Afs*31 (рис. 5). Частота вариативного аллеля (ЧВА), составившая 68 %, требовала проверки статуса выявленного варианта (герминальный или соматический), так как известно, что в случае ЗРО с абберациями в гене SMARCA4 до 73 % находок могут носить герминальный характер, в связи с чем были проведены дополнительные исследования ДНК, выделенной из периферической крови, – анализ экзона 19 гена SMARCA4 методом секвенирования по Сэнгеру и методом NGS с использованием таргетной панели. В первом случае вариант выявлен не был, во втором – при глубине покрытия × 200 ЧВА составила всего 0,83 % (рис. 6), что не исключало наличия низкого уровня соматического мозаицизма.



Рис. 5. Вариант c.2728_2735del:p.G911Afs*31, обнаруженный в ткани опухоли, ЧВА – 68 %

Fig. 5. c.2728_2735del:p.G911Afs*31 variant, found in tumor, AF – 68 %

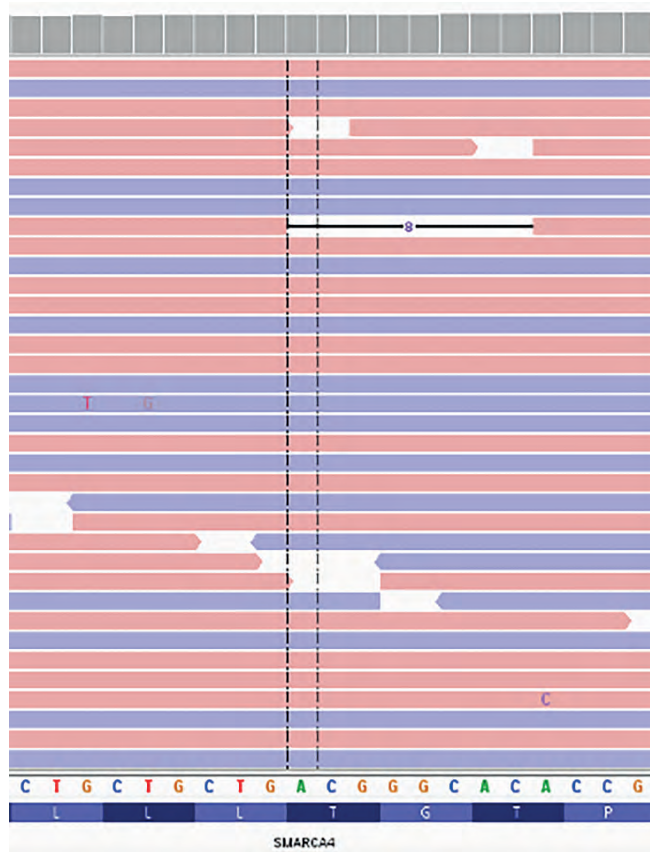


Рис. 6. Вариант c.2728_2735del:p.G911Afs*31, обнаруженный в периферической крови, ЧВА – 0,83 %

Fig. 6. c.2728_2735del:p.G911Afs*31 variant, found in peripheral blood, AF – 0.83 %

Таким образом, учитывая распространенность опухолевого процесса, данные гистологического и молекулярно-генетического исследований, ребенку был установлен заключительный клинический диагноз: ЗРО мягкой ткани грудной клетки слева с распространением в брюшную полость, клиническая группа по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) IV, учитывая развитие опухоль-ассоциированного плеврита и метастазы в печени.

После постановки морфологического диагноза ребенок был переведен на более агрессивное лечение по протоколу Европейского регистра рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry – EU-RHAB, ведущий исследователь – профессор М. Фрювальд, Германия) с транзитным ответом на терапию, однако с последующим быстрым формированием химиорезистентности и прогрессией заболевания после 2 курсов лечения (рис. 7). На фоне интенсификации терапии с использованием схемы ифосфамид/карбоплатин/этопозид также была зафиксирована прогрессия заболевания после 2 курсов с появлением новых очагов в области ворот левой почки с инфильтрацией чревного ствола, метастатических очагов в правом легком (рис. 8). Выполнение радикальной операции на этом этапе не представлялось возможным, ввиду инвазивного роста и сложной анатомической локализации опухоли с вовлечением магистральных сосудов, поражения левого гемиторакса.

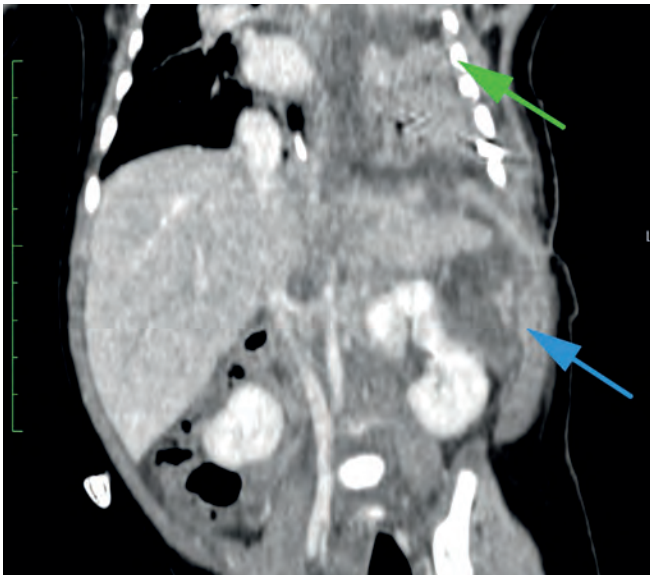


Рис. 7. МСКТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием, венозная фаза. Исследование в момент 1-й прогрессии. Синей стрелкой показана опухоль мягких тканей размерами до 45 × 29 × 45 мм, объем – 30,5 см³. Зеленой стрелкой отмечен осумкованный плеврит, ателектаз левого легкого

Fig. 7. Chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, venous phase. The examination at the time of the 1st progression. The blue arrow indicates a soft tissue tumor up to 45 × 29 × 45 mm in size, volume – 30.5 cm³. The green arrow marks the closed pleuritis, atelectasis of the left lung

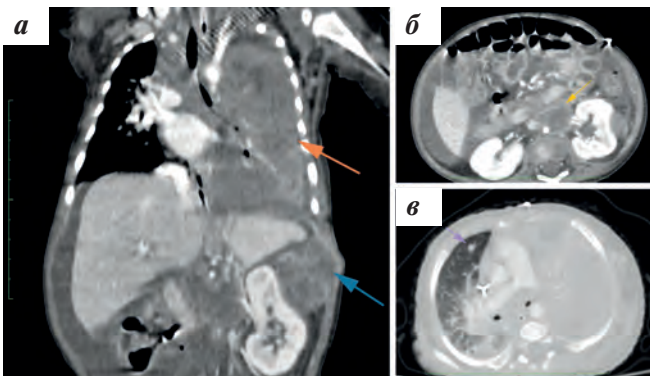


Рис. 8. МСКТ ОГК и ОБП с контрастированием, венозная фаза. Исследование после 2 курсов ICE: а – синей стрелкой обозначена опухоль мягких тканей, размерами до 44 × 33 × 43 мм, объем – 32 см³, оранжевой стрелкой отмечен коллапс левого легкого; б – желтой стрелкой обозначен опухолевый компонент в области брюшного ствола; в – сиреневой стрелкой обозначен «свежий» метастатический очаг в правом легком

Fig. 8. Chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, venous phase. Examination after 2 courses of ICE: а – blue arrow indicates a soft tissue tumor, up to 44 × 33 × 43 mm, volume – 32 cm³, orange arrow marks the collapse of the left lung; б – yellow arrow indicates the tumor component in the area of the abdominal trunk; в – lilac arrow indicates a “fresh” metastatic lesion in the right lung

В связи с агрессивной биологией опухоли и невозможностью проведения адекватного локального контроля куративные опции терапии были исчерпаны. Ввиду нарастающей дыхательной недостаточности ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения симптоматической терапии. Летальный исход наступил через 4 мес от момента постановки диагноза.

Обзор литературы и обсуждение

Эпидемиология и клиническая характеристика

Показатель заболеваемости *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО оценить не представляется возможным, поскольку в мировой литературе описаны только единичные случаи. Впервые данное молекулярное изменение при ЗРО описано группой немецких авторов в 2010 г. [4].

Самая многочисленная группа пациентов со *SMARCA4*-ассоциированными экстракраниальными ЗРО описана М. Andrianteranagna et al. в 2021 г. [5]. В данной статье проанализированы 11 пациентов: 5 девочек и 6 мальчиков. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 11 мес с диапазоном 3–53 мес ($n = 9$). Локализация опухоли была различна и включала: почки ($n = 4$), мягкие ткани шеи ($n = 2$), мягкие ткани плеча ($n = 1$), мочевого пузыря ($n = 1$), брюшину ($n = 1$), желудок ($n = 1$), сальник ($n = 1$). Особенностью описанного нами случая явился чрезвычайно ранний возраст клинического дебюта заболевания, поскольку объемное образование было выявлено в 2-дневном возрасте.

Клинические проявления *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО, так же как и при *SMARCB1*-инактивированных ЗРО, носят неспецифический характер и зависят от локализации и размеров опухоли. В большинстве случаев первые симптомы связаны с компрессионными эффектами (например, чаще всего в литературе описываются респираторный дистресс-синдром, увеличение живота в размерах, реже – паралич периферических нервов) [6, 7]. В приведенном клиническом примере во время манифестации заболевания клинических проявлений не наблюдалось, однако в послеоперационном периоде выявлено развитие гидроторакса с коллапсом легкого, что является нетипичным симптомом заболевания, и, вероятно, объясняется компрессией дыхательных путей метастатическими очагами.

Описанные в литературе случаи *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО на этапе диагностики манифестировали и как метастатическая (была выявлена у 4/9 пациентов), и как локализованная форма заболевания (у 5/9 больных) [5]. Основной областью отдаленного метастазирования являются легкие, в то же время в литературе можно встретить случаи вторичного поражения печени, костей и лимфатических узлов [7]. Интересным фактом в приведенном нами клиническом случае является то, что метастатическими областями в первую очередь явились плевра и печень. Однако визуализация легочных метастазов на фоне коллапса левого легкого была затруднена, в то время как в правом легком изначально метастатические очаги не выявлялись, однако в ходе бурной прогрессии опухоли в дальнейшем было обнаружено очаговое поражение и правого легкого.

Диагностика

Исходя из вышесказанного, ЗРО не обладает специфическими клинко-рентгенологическими характеристиками, которые позволяют заподозрить одну из самых агрессивных опухолей на начальном этапе, в связи с чем необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического и, как показано на примере описанного нами пациента, молекулярно-генетического исследований.

При проведении морфологической диагностики ЗРО входит в дифференциально-диагностический ряд у детей первых 3 лет жизни вне зависимости от локализации. Также в этом списке стоят опухоль желточного мешка (гепатоидный вариант в большинстве случаев), рабдомиосаркома, герминома, гепатобластома.

Гистологические характеристики ЗРО (как *SMARCB1*-, так и *SMARCA4*-ассоциированной) не имеют принципиальных различий. Так, большинство опухолей сформировано крупными элементами с размытой обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными светлыми ядрами [8, 9]. Отличительной их особенностью является наличие крупного эозинофильного, центрально расположенного ядрышка. В пределах любой ЗРО всегда встречаются очаги некроза. Опухолевые элементы зачастую не формируют каких-либо специфических структур. Однако замечено, что одной из отличительных особенностей ЗРО печени являются очаги миксоматоза или поля «ослизнения».

Иммуногистохимические характеристики ЗРО-*SMARCB1* – коэкспрессия эпителиальных (очагово или субтотально кератина, эпителиальный мембранный антиген – ЕМА) и мезенхимальных (*Vimentin*) маркеров при облигатном тотальном отсутствии *SMARCB1* (INI1) вследствие биаллельной делеции всего гена и/или других инактивирующих мутаций в гене *SMARCB1*. Однако необходимо иметь в виду, что опухоль с мутацией в *SMARCA4*, имея морфологическую картину ЗРО, будет характеризоваться положительной репрезентативной реакцией со *SMARCB1* (INI1), как и представлено в описанном нами клиническом наблюдении [5]. Для опухолей с мутацией *SMARCA4* одной из характеристик является сохранная экспрессия INI1 и субтотальная или очаговая экспрессия *Sall4* (пангерминативноклеточный маркер). Дифференциально-диагностическим критерием исключения из ряда поиска опухоли желточного мешка в таких случаях является тотальная экспрессия элементами опухоли желточного мешка *Sall4* и *panCK*. Экспрессия альфа-фетопротеина не является 100 % диагностически значимой, так как очаговая экспрессия встречается в ЗРО или может отсутствовать в опухоли желточного мешка.

При проведении иммуногистохимического исследования диагноз *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО может быть подтвержден при использовании моноклональных антител к таким ключевым компонентам комплекса SWI/SNF, как *SMARCA4* (BRG1) и *SMARCA2* (BRM). В исследовании M. Andrianteranagna et al. при анализе 5 образцов ЗРО

было показано, что экспрессия BRG1 отсутствовала в 3 случаях, однако в 2 наблюдениях слабая резидуальная экспрессия сохранялась. Напротив, BRM не экспрессировался во всех 5 образцах [5].

Кроме этого, для верификации диагноза необходима молекулярно-генетическая оценка статуса гена *SMARCA4*, что в целом является редким событием для ЗРО, однако встречается в *SMARCB1*-положительных ЗРО. Таким образом, для диагностики *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО на данный момент недостаточно применения морфологических и иммуногистохимических методов исследования. Ключевым моментом в верификации диагноза является обнаружение изменений в гене *SMARCA4* при помощи молекулярно-генетических методов (NGS).

Биаллельная инактивация *SMARCA4* описана не только при ЗРО, но и при других ЗНО, в частности в 1/3 случаев немелкоклеточного рака легких [10], в 100 % случаев мелкоклеточной карциномы яичников (МККЯ) гиперкальциемического типа [11]. Мутации и делеции гена могут встречаться при медуллобластоме [12, 13], мантийно-клеточной лимфоме [14], лимфоме Беркитта [15], гепатоцеллюлярной карциноме [16], эзофагеальной аденокарциноме [17], меланоме [18]. Кроме того, у взрослых пациентов описана *SMARCA4*-ассоциированная торакальная саркома (медиана возраста – 48 лет, разброс – 28–90 лет) [19]. Однако в детском возрасте наиболее часто инактивация *SMARCA4* описана при ЗРО [5].

Патогенез

В основе патогенеза ЗРО, за исключением единичных упомянутых выше случаев, лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1* (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1). В редких случаях опухоль может содержать альтерации в гене *SMARCA4* вместо типичного *SMARCB1* [20].

Подгруппа генов *SMARCA* принадлежит к семейству SWI/SNF и играет роль в ремоделировании и репарации хроматина. Комплекс SWI/SNF состоит из одной–двух каталитических АТФаз (*SMARCA2*/BRM или *SMARCA4*/BRG1), группы консервативных коровых субъединиц (как правило, *SMARCB1*/SNF5, *SMARCC1*/BAF155, *SMARCC2*/BAF170) и вариантных субъединиц. Инактивирующие мутации в гене *SMARCA4* приводят к потере экспрессии каталитической субъединицы BRG1 [21].

В целом роль комплекса SWI/SNF в ремоделировании хроматина заключается в его способности запускать мобилизацию нуклеосом, в результате чего происходит замещение гистоновых октамеров. Таким образом, инактивирующие мутации в генах комплекса SWI/SNF приводят к снижению плотности нуклеосом в промоторах генов, последующему формированию транскрипционно-активных участков ДНК с атипичной локализацией и, следовательно, возникновению геномной нестабильности [22].

Показано, что по своим молекулярно-генетическим характеристикам, включая метилирование ДНК и профиль экспрессии генов, *SMARCA4*-ассоцииро-

ванная ЗРО характеризуется промежуточными признаками, располагаясь между *SMARCB1*-ассоциированной ЗРО и гиперкальциемическим типом МККЯ, ассоциированной с аберрациями *SMARCA4*, обладая большим сходством с МККЯ на основе анализа метилирования ДНК [5].

Стоит также отметить, что ЗРО могут развиваться не только вследствие соматических мутаций, но и быть частью синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям (Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome, RTPS), который разделяют на 2 типа [23]. Первый тип (RTPS1) связан с герминальными мутациями в гене *SMARCB1*, 2-й (RTPS2), более редкий, — с герминальными мутациями в гене *SMARCA4*. Манифестация RTPS1/2 приходится на первые годы жизни. В некоторых случаях опухоли развиваются внутриутробно. Больные с RTPS1 и герминальными мутациями *SMARCB1* относительно пациентов со ЗРО, несущими только соматические мутации этого гена, характеризуются более ранней манифестацией заболевания (средний возраст — 6 и 18 мес соответственно) и меньшей общей выживаемостью (ОВ) (7 % и 29 % соответственно) [20, 24]. Сравнить течение заболевания при соматических и герминальных мутациях гена *SMARCA4* не представляется возможным в связи с отсутствием данных в мировой литературе. Однако необходимо помнить о возможном развитии других *SMARCA4*-ассоциированных опухолей в рамках RTPS2. В частности, описан семейный случай развития гиперкальциемического типа МККЯ и АТРО [25].

В статье M. Andrianteranagna et al. у всех пациентов, которым проводилось исследование изменений *SMARCA4* на конституциональном материале, подтвержден герминальный характер изменений (7/7). Также у 6/6 пациентов, кому проводился поиск второго генетического события, было подтверждено наличие такового в гене *SMARCA4* (во всех случаях — потеря гетерозиготности) [5].

В нашем случае генетическое событие в гене *SMARCA4* было обнаружено также и в герминальном материале, однако с небольшой частотой альтернативного аллеля. Полученный результат можно объяснить наличием соматического мозаицизма, но также есть вероятность попадания в пул выделяемой из периферической крови ДНК примеси циркулирующей опухолевой ДНК, принимая во внимание распространенность процесса и метастазирование опухоли.

Соматический мозаицизм определяется как наличие 2 разных геномов или более у человека, происходящих от одной зиготы. При герминальном (гонадном) мозаицизме мутации выборочно возникают на этапе постзиготического развития в половых клетках гонад. Человек с гонадным мозаицизмом может передать мутации потомству. В случае соматического мозаицизма мутации возникают так же, как постзиготические события, однако они присутствуют в соматических клетках и не передаются потомству. Феномен мозаицизма описан в контексте развития ЗРО у детей [7].

Лечение

Заболевание без лечения является фатальным и требует проведения системной полихимиотерапии (ПХТ) и адекватного локального контроля. Однако в большинстве случаев, несмотря на агрессивный подход к терапии, прогноз у пациентов со ЗРО мягких тканей оказывается крайне неблагоприятным, ОВ составляет от 38,4 до 45,8 % [6, 20].

На текущий момент существуют несколько клинических протоколов по лечению пациентов со ЗРО [6, 26]. В Российской Федерации накоплен опыт терапии пациентов со ЗРО в рамках рекомендаций EU-RHAB, которые включают применение альтернирующих курсов (доксорубицин, винкристин/актиномицин/циклофосфамид, ифосфамид/карбоплатин/этопозид) с 2-недельным интервалом [27]. В рамках локального контроля рассматривают хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Проведение хирургического вмешательства, в особенности выполнение радикальной резекции, положительно влияет на прогноз заболевания [7, 20]. Однако возможность быстрого формирования химиорезистентности на фоне интенсивной ПХТ, а также распространенность опухоли, как в приведенном нами случае, определяют сложности обеспечения локального контроля.

К сожалению, дозо-компрессионная химиотерапия, в частности по протоколу EU-RHAB, на данный момент является единственным доказано эффективным вариантом системной терапии для таких пациентов.

С 2016 г. начато исследование I фазы изучения влияния EZH2-ингибиторов (Enhancer of Zester Homolog 2) на ЗРО. Генетические изменения в *SMARCA4* могут приводить к EZH2-зависимому онкогенезу, делая, таким образом, эти опухоли чувствительными к ингибированию EZH2, относящемуся к семейству эпигенетических белков-регуляторов, влияющих на процессы клеточной дифференцировки [28]. Однако I фаза клинического исследования EZH2-ингибитора таземетостата у детей с рецидивными или рефрактерными INI1-негативными опухолями, включая ЗРО, показала ограниченную эффективность: у 4/47 пациентов достигнут полный/частичный ответ, среди которых был 1 пациент со ЗРО [28].

Для пациентов с прогрессией/рецидивом ЗРО описана противоопухолевая активность децитабина, известного своей эффективностью при ЗНО с гиперметилированным геномом, выражающаяся в пролонгировании времени до прогрессии заболевания и удлинении сроков ОВ [29].

В доклинических испытаниях активно изучается роль потенциальной таргетной терапии при ЗРО с применением ингибиторов ключевых сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ЗРО, помимо EZH2 (DNMT (DNA methyltransferase), HDAC (Histone deacetylases), CDK4/6 (Cyclin-dependent kinases 4 and 6)/Cyclin D1/Rb (retinoblastoma tumor suppressor protein), AURKA (Aurora Kinase A), SHH/GLI1 (Sonic Hedgehog/ glioma-associated oncogene homolog), Wnt/ β -Catenin) [30].

В литературе имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению иммунотерапии у взрослых пациентов со *SMARCA4*-инактивированными опухолями, независимо от экспрессии PD-L1 [31–33]. Данные мультиомиксного анализа позволили выделить среди пациентов со ЗРО и АТРО подгруппы, демонстрирующие инфильтрацию цитотоксическими Т-лимфоцитами и экспрессирующие регуляторы контрольных иммунных точек [34]. Полученные данные могут обосновать применение иммунотерапии при ЗРО в будущем и в детской популяции. В настоящее время открыто клиническое исследование ингибиторов контрольных точек (ниволумаб и ипилимумаб) у пациентов педиатрического возраста с INI-негативными опухолями, включая ЗРО [35].

Прогноз и прогностические факторы

ОВ пациентов со ЗРО и абберациями гена *SMARCA4* в исследовании M. Andrianteranagna et al. была крайне низкой, медиана составила 32 мес (разброс – 9–77 мес, $n = 10$), 9 из 10 пациентов погибли [5], что сопоставимо с показателями выживаемости при *SMARCB1*-ассоциированных ЗРО [6]. Таким образом, несмотря на наличие ограниченных данных, можно отметить, что ЗРО, характеризующиеся изменениями гена *SMARCA4*, ведут себя не менее агрессивно.

Возраст на момент постановки диагноза является независимым фактором, влияющим на прогноз заболевания при ЗРО. Показано, что дети первых 6 месяцев жизни со ЗРО почек характеризуются худшим прогнозом по сравнению с детьми старше 2 лет (8,8 % против 41,1 %) [36]. Представленный нами клинический случай является уникальным даже среди описанных в литературе *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, ввиду наличия врожденного характера заболевания, что можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор.

Помимо этого, наличие отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза также значительно ухудшает прогноз при ЗРО [7, 20, 37].

В ходе анализа наибольшей на данный момент группы пациентов с экстракраниальными ЗРО с абберациями в гене *SMARCB1* ($n = 100$) европейскими учеными выделен ряд прогностических факторов. К благоприятным факторам были отнесены лока-

лизованная и хирургически радикально удаленная опухоль, а также отсутствие герминальных событий. Данные пациенты могут быть отнесены в группу стандартного риска с 5-летней ОВ, достигающей $72,2 \pm 9,9$ %. Напротив, больные с наличием одного из неблагоприятных прогностических факторов или их сочетанием (метастатическое заболевание, невозможность проведения радикальной операции, наличие герминального события в гене *SMARCB1*) относятся в группу высокого риска с 5-летней ОВ $32,5 \pm 6,2$ % и требуют внедрения новых терапевтических подходов [20].

Выводы

Ввиду крайне редкой встречаемости ЗРО, в особенности с инактивацией гена *SMARCA4*, каждый описанный случай представляет особый интерес. Особенностью представленного нами пациента является врожденный характер опухоли на фоне возможного соматического мозаицизма, нетипичная локализация и крайне агрессивное течение заболевания.

Диагностика *SMARCA4*-ассоциированных ЗНО представляет трудности из-за редкости патологии, необходимости проведения дополнительных молекулярно-генетических методов исследования для подтверждения диагноза, что увеличивает длительность диагностического этапа.

Выявление изменений в генах *SMARCB1*, *SMARCA4* требует дополнительного исследования герминального статуса для исключения/подтверждения синдромов предрасположенности к рабдоидным опухолям.

На данный момент терапия пациентов со *SMARCA4*-ассоциированными ЗРО проводится в рамках протоколов, разработанных для ЗРО, в частности EU-RHAB. Однако, несмотря на интенсивное лечение с применением ПХТ, хирургических методов лечения, а также лучевой терапии, прогноз для таких больных остается крайне неблагоприятным. Широко обсуждаются дополнительные терапевтические опции для пациентов со ЗРО, в том числе и с инактивацией гена *SMARCA4*. К сожалению, на данный момент эффективные методы молекулярно-направленного лечения ЗРО не найдены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Annual incidence of rhabdoid tumors among children < 15, 2000–2008. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program; Bethesda, MD: 2011. Volume SEER 17. 2. SEER*Stat version 7.0.
- Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M., Meyers T.J., Wilhelm M., Ritz B. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.
- Roberts C.W., Biegel J.A. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther*. 2009;8(5):412–6. doi: 10.4161/cbt.8.5.8019.
- Schneppenheim R., Frühwald M.C., Gesk S., Hasselblatt M., Jeibmann A., Kordes U., Kreuz M., Leuschner I., Martin Subero J.I., Obser T., Oyen F., Vater I., Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
- Andriantananana M., Cyrtta J., Masliah-Planchon J., Nemes K., Corsia A., Leruste A., Holdhof D., Kordes U., Orbach D., Corradini N., Entz-Werle N., Pierron G., Castex M.P., Bouchet A., Weingertner N., Ranchère D., Fréneaux P., Delattre O., Bush J., Leary A., Frühwald M.C., Schüller U., Servant N., Bourdeaut F. SMARCA4-deficient rhabdoid tumours show intermediate molecular features between SMARCB1-deficient rhabdoid tumours and small cell carcinomas of the ovary, hypercalcaemic type. *J Pathol*. 2021;255(1):1–15. doi: 10.1002/path.5705.
- Brennan B., De Salvo G.L., Orbach D., De Paoli A., Kelsey A., Mudry P., Francotte N., van Noesel M., Bisogno G., Casanova M., Ferrari A. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study – EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. 2016;60:69–82. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.027.
- Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(4):56–66. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66. [Teleshova M.V. Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(4):56–66. (In Russ.)].
- Schofield D. Extraeal rhabdoid tumor. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., eds. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. Pp. 219–220.
- Fisher C. Extraeal rhabdoid tumor. *Diagnostic pathology. Soft tissue tumors*. 1st ed., 2011. Pp. 54–57.
- Medina P.P., Romero O.A., Kohno T., Montuenga L.M., Pio R., Yokota J., Sanchez-Cespedes M. Frequent BRG1/SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*. 2008;29(5):617–22. doi: 10.1002/humu.20730.
- Jelincic P., Mueller J.J., Olvera N., Dao F., Scott S.N., Shah R., Gao J., Schultz N., Gonen M., Soslow R.A., Berger M.F., Levine D.A. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet*. 2014;46(5):424–6. doi: 10.1038/ng.2922.
- Parsons D.W., Li M., Zhang X., Jones S., Leary R.J., Lin J.C., Boca S.M., Carter H., Samayoa J., Bettegowda C., Gallia G.L., Jallo G.I., Binder Z.A., Nikolsky Y., Hartigan J., Smith D.R., Gerhard D.S., Fuhs D.W., VandenBerg S., Berger M.S., Marie S.K., Shinjo S.M., Clara C., Phillips P.C., Minturn J.E., Biegel J.A., Judkins A.R., Resnick A.C., Storm P.B., Curran T., He Y., Rasheed B.A., Friedman H.S., Keir S.T., McLendon R., Northcott P.A., Taylor M.D., Burger P.C., Riggins G.J., Karchin R., Parmigiani G., Bigner D.D., Yan H., Papadopoulos N., Vogelstein B., Kinzler K.W., Velculescu V.E. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science*. 2011;331:435–9. doi: 10.1126/science.1198056.
- Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A., Lu C., Chen X., Ding L., Phoenix T.N., Hedlund E., Wei L., Zhu X., Chalhoub N., Baker S.J., Huether R., Kriwacki R., Curley N., Thiruvengadam R., Wang J., Wu G., Rusch M., Hong X., Becksfors J., Gupta P., Ma J., Easton J., Vadodaria B., Onar-Thomas A., Lin T., Li S., Pounds S., Paugh S., Zhao D., Kawachi D., Roussel M.F., Finkelstein D., Ellison D.W., Lau C.C., Bouffet E., Hassall T., Gururangan S., Cohn R., Fulton R.S., Fulton L.L., Dooling D.J., Ochoa K., Gajjar A., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Zhang J., Gilbertson R.J. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature*. 2012;488:43–8. doi: 10.1038/nature11213.
- Zhang J., Jima D., Moffitt A.B., Liu Q., Czader M., Hsi E.D., Fedorow Y., Dunphy C.H., Richards K.L., Gill J.I., Sun Z., Love C., Scotland P., Lock E., Levy S., Hsu D.S., Dunson D., Dave S.S. The genomic landscape of mantle cell lymphoma is related to the epigenetically determined chromatin state of normal B cells. *Blood*. 2014;123:2988–96. doi: 10.1182/blood-2013-07-517177.
- Love C., Sun Z., Jima D., Li G., Zhang J., Miles R., Richards K.L., Dunphy C.H., Choi W.W., Srivastava G., Lugar P.L., Rizzieri D.A., Lagoo A.S., Bernal-Mizrachi L., Mann K.P., Flowers C.R., Naresh K.N., Evens A.M., Chadburn A., Gordon L.I., Czader M.B., Gill J.I., Hsi E.D., Greenough A., Moffitt A.B., McKinney M., Banerjee A., Grubor V., Levy S., Dunson D.B., Dave S.S. The genetic landscape of mutations in burkitt lymphoma. *Nat Genet*. 2012;44:1321–5. doi: 10.1038/ng.2468.
- Endo M., Yasui K., Zen Y., Gen Y., Zen K., Tsuji K., Dohi O., Mitsuyoshi H., Tanaka S., Taniwaki M., Nakanuma Y., Arii S., Yoshikawa T. Alterations of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit-BRG1 and BRM in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2013;33:105–17. doi: 10.1111/liv.12005.
- Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhi R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013;45:478–86. doi: 10.1038/ng.2591.
- Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielinski M., Theurillat J.P., Nickerson E., Auclair D., Li L., Place C., Dicara D., Ramos A.H., Lawrence M.S., Cibulskis K., Sivachenko A., Voet D., Saksena G., Stransky N., Onofrio R.C., Winckler W., Ardlie K., Wagle N., Wargo J., Chong K., Morton D.L., Stenke-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S., Schadendorf D., Lander E.S., Gabriel S.B., Getz G., Garraway L.A., Chin L. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150:251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
- Perret R., Chalabreysse L., Watson S., Serre I., Garcia S., Forest F., Yvoret V., Pissaloux D., de Montpreville T.V., Masliah-Planchon J., Lantuejoul S., Brevet M., Blay J.Y., Coindre J.M., Tirode F., Le Loarer F. SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their nosology and differential diagnoses. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(4):455–65. doi: 10.1097/PAS.0000000000001188.
- Nemes K., Bens S., Kachanov D., Teleshova M., Hauser P., Simon T., Tippelt S., Woessmann W., Beck O., Flotho C., Grigull L., Driever P.H., Schlegel P.G., Khurana C., Hering K., Kolb R., Leipold A., Abbink F., Gil-Da-Costa M.J., Benesch M., Kerl K., Lewis S., Marques C.H., Graf N., Nysom K., Vokuhl C., Melchior P., Kröncke T., Schneppenheim R., Kordes U., Gerss J., Siebert R., Furtwängler R., Frühwald M.C. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK). *Eur J Cancer*. 2021;142:112–22. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.004.
- Chetty R., Serra S. SMARCA family of genes. *J Clin Pathol*. 2020;73:257–60. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206451.
- Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
- Sredni S.T., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.

24. Teplick A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
25. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J., Albrecht S., Hamel N., Cavallone L., May S.T., Nicholson J.C., Coleman N., Murray M.J., Tauber P.F., Huntsman D.G., Schönberger S., Yandell D., Hasselblatt M., Tischkowitz M.D., Majewski J., Foulkes W.D. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol*. 2013;231:35–43. doi: 10.1002/path.4225.
26. European Rhabdoid Registry [Электронный ресурс]. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e83294/download84621/EU-RHABVProtokoll_2021_08_ger.pdf (Дата обращения: 07.04.2022).
27. Телешова М.В., Качанов Д.Ю., Меркулов Н.Н., Коновалов Д.М., Митрофанова А.М., Райкина Е.В., Манн С.Г., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е., Ясько Л.А., Грачев Н.С., Терещенко Г.В., Нечеснюк А.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Злокачественная рабдоидная опухоль почки у детей: результаты моноцентрового исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):40–8. [Teleshova M.V., Kachanov D.Yu., Merkulov N.N., Konovalov D.M., Mitrofanova A.M., Raykina E.V., Mann S.G., Olshanskaya Yu.V., Druy A.E., Yasko L.A., Grachev N.S., Tereshchenko G.V., Nechesnyk A.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Malignant rhabdoid kidney tumor in children: results of a single-center study. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(4):40–8. (In Russ.)].
28. Chi S., Fouladi M., Shukla N., Hoffman L., Macy M., Doleman S., Blakemore S.J., Clawson A., Daigle S., Tang J., Roche M., Ho P.T.C. Phase 1 study of the EZH2 inhibitor, tazemetostat, in children with relapsed or refractory INI1-negative tumors including rhabdoid tumors, epithelioid sarcoma, chordoma, and synovial sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2018. Abstr. A175:17:A175–A175.
29. Steinbügl M., Nemes K., Johann P., Kröncke T., Tüchert S., da Costa M.J.G., Ebinger M., Schüller U., Sehested A., Hauser P., Reinhard H., Sumerauer D., Hettmer S., Jakob M., Hasselblatt M., Siebert R., Witt O., Gerss J., Kerl K., Frühwald M.C. Clinical evidence for a biological effect of epigenetically active decitabine in relapsed or progressive rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(12):e29267. doi: 10.1002/psc.29267.
30. Nemes K., Frühwald M.C. Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22(4):365–79. doi: 10.1080/14728222.2018.1451839.
31. Henon C., Blay J.Y., Massard C., Mir O., Bahleda R., Dumont S., Postel-Vinay S., Adam J., Soria J.C., Le Cesne A. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1401–3. doi: 10.1093/annonc/mdz160.
32. Naito T., Umemura S., Nakamura H., Zenke Y., Udagawa H., Kirita K., Matsumoto S., Yoh K., Niho S., Motoi N., Aokage K., Tsuboi M., Ishii G., Goto K. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(5):1285–8. doi: 10.1111/1759-7714.13070.
33. Takada K., Sugita S., Murase K., Kikuchi T., Oomori G., Ito R., Hayasaka N., Miyanishi K., Iyama S., Ikeda H., Kobune M., Emori M., Kato J., Hasegawa T. Exceptionally rapid response to pembrolizumab in a SMARCA4-deficient thoracic sarcoma overexpressing PD-L1: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(12):2312–5. doi: 10.1111/1759-7714.13215.
34. Chun H.E., Johann P.D., Milne K., Zaparka M., Buellesbach A., Ishaque N., Iskar M., Erkek S., Wei L., Tessier-Cloutier B., Lever J., Titmuss E., Topham J.T., Bowlby R., Chuah E., Mungall K.L., Ma Y., Mungall A.J., Moore R.A., Taylor M.D., Gerhard D.S., Jones S.J.M., Korshunov A., Gessler M., Kerl K., Hasselblatt M., Frühwald M.C., Perlman E.J., Nelson B.H., Pfister S.M., Marra M.A., Kool M. Identification and Analyses of Extra-Cranial and Cranial Rhabdoid Tumor Molecular Subgroups Reveal Tumors with Cytotoxic T Cell Infiltration. *Cell Rep*. 2019;29(8):2338–54.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.013.
35. Study of Nivolumab and Ipilimumab in Children and Young Adults With INI1-Negative Cancers. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04416568*.
36. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J., Guthrie K.A., Norkool P., Li S., Thomas P.R., Perlman E., Beckwith J.B., D'Angio G.J., Green D.M. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7641–5. doi: 10.1200/JCO.2004.00.8110.
37. Reinhard H., Reinert J., Beier R., Furtwängler R., Alkasser M., Rutkowski S., Frühwald M., Koscielniak E., Leuschner I., Kaatsch P., Graf N. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep*. 2008;19(3):819–23. PMID: 18288421.

Статья поступила в редакцию: 19.04.2022. Принята в печать: 25.04.2022.

Article was received by the editorial staff: 19.04.2022. Accepted for publication: 25.04.2022.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-85-92>



Применение многоступенчатой иммунотерапии для достижения ремиссии перед гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лечение осложнений данной терапии в раннем посттрансплантационном периоде: обзор литературы и клинический случай

К.А. Сергеев¹, Т.З. Алиев², И.О. Костарева², Ю.В. Лозован², М.Д. Малова², Н.А. Батманова², Т.Т. Валиев², Е.Б. Мачнева^{2,3}, К.И. Киргизов²

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

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

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Карина Андреевна Сергеев karina_s19@mail.ru

Несмотря на улучшение понимания биологии заболевания и использование многокомпонентной химиотерапии, прогноз для детей с рецидивирующим или рефрактерным В-линейным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) остается плохим. В настоящее время единственным радикальным методом лечения для таких пациентов является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая может быть выполнена после достижения иммуногематологической ремиссии. Проведение высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии (ПХТ) для достижения отрицательных значений минимальной остаточной болезни (МОБ) часто ограничено ввиду высокой токсичности. Разработанные моноклональные антитела, нацеленные на антигены клеточной поверхности, такие как CD19 и CD20, активно используются у детей с рецидивом/рефрактерным течением В-ОЛЛ в рамках «бридж-терапии», позволяющей достичь МОБ-негативного статуса без применения интенсивной ПХТ. Однако для улучшения прогноза этих пациентов необходимы новые стратегии. Препарат Инотузумаб озогамицин продемонстрировал эффективность при рецидивах В-ОЛЛ и активно используется для достижения отрицательного МОБ-статуса перед этапом алло-ТГСК у детей. В представленной статье помимо краткого обзора литературы продемонстрирован клинический опыт применения данного препарата.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, инотузумаб озогамицин, веноокклюзионная болезнь, минимальная остаточная болезнь, блинатумомаб

Для цитирования: Сергеев К.А., Алиев Т.З., Костарева И.О., Лозован Ю.В., Малова М.Д., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И. Применение многоступенчатой иммунотерапии для достижения ремиссии перед гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лечение осложнений данной терапии в раннем посттрансплантационном периоде: обзор литературы и клинический случай. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):85–92.

Информация об авторах

К.А. Сергеев: врач-ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

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

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lyurim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

М.Д. Малова: врач-детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

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

Т.З. Алиев: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

И.О. Костарева, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Ю.В. Лозован: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

М.Д. Малова: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

The use of multistage immunotherapy to achieve remission before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia and the treatment of complications of this therapy in the early post-transplant period: a review of the literature and a clinical case

K.A. Sergeenko¹, T.Z. Aliev², I.O. Kostareva², Yu.V. Lozovan², M.D. Malova², N.A. Batmanova², T.T. Valiev², E.B. Machneva^{2,3}, K.I. Kirgizov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Despite improved understanding of the biology of the disease and the use of multicomponent chemotherapy, the prognosis for children with relapsed or refractory B-line acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) remains poor. Currently, the only definitive treatment for these patients is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), which can be performed after achieving immunohematological remission. Conducting high-intensity polychemotherapy (PCT) blocks to achieve negative values of minimal residual disease (MRD) is often limited due to high toxicity. The developed monoclonal antibodies targeting cell surface antigens, such as CD19 and CD20, are actively used in children with relapsed/refractory B-ALL as part of "bridge therapy", which allows achieving MRD-negative status without the use of intensive chemotherapy. However, new strategies are needed to improve the prognosis of these patients. The drug Inotuzumab ozogamicin has demonstrated efficacy in relapses of B-ALL and is actively used to achieve a negative MRD status before the allo-HSCT stage in children. In the presented article, in addition to a brief review of the literature, clinical experience with the use of this drug is demonstrated.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, inotuzumab ozogamicin, venoocclusive disease, minimal residual disease, blinatumomab

For citation: Sergeenko K.A., Aliev T.Z., Kostareva I.O., Lozovan Yu.V., Malova M.D., Batmanova N.A., Valiev T.T., Machneva E.B., Kirgizov K.I. The use of multistage immunotherapy to achieve remission before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia and the treatment of complications of this therapy in the early post-transplant period: a review of the literature and a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):85–92.

Information about the authors

K.A. Sergeenko: Resident of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

M.D. Malova: Pediatric Oncologist Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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 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

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

Authors' contribution

K.A. Sergeenko: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

T.Z. Aliev: article design development, preparation of a list of references, composing a resume

I.O. Kostareva, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

Yu.V. Lozovan: analysis of the data obtained, study of different groups of patients

M.D. Malova: review of publications on the topic of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov: scientific edition of the article

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

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

Актуальность

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоидных клеток (лимфобластов). ОЛЛ является самым распространенным злокачественным новообразованием в детском и юношеском возрасте [1].

Современные методы терапии позволяют достичь полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) у 95–99 % детей с ОЛЛ, 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 80–92 % [2–5]. Однако у части пациентов (до 20%) развиваются рецидивы, что служит неблагоприятным прогностическим фактором. При рецидивах ОЛЛ повторные ПР достигаются только у 40–50 % больных (2-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 20 %) [6]. При лечении 2-го и 3-го рецидивов ПР может быть получена менее чем у 15 % пациентов. Кроме того, 1–2 % наблюдений составляют пациенты с первично-рефрактерными формами ОЛЛ, прогноз при которых крайне неблагоприятный [7].

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сделало возможным излечение детей и подростков с неблагоприятными формами ОЛЛ. Успех алло-ТГСК основывается не только на эффективности режимов кондиционирования с использованием высоких доз химиопрепаратов и/или лучевой терапии, но и на иммуноопосредованном воздействии иммунокомпетентных клеток аллогенного трансплантата – реакции «трансплантат против лейкоза». Высокая эффективность алло-ТГСК показана при ее проведении в ремиссии ОЛЛ [8, 9]. В связи с этим возникает необходимость выбора оптимальной схемы химиотерапии для достижения ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ в качестве этапа подготовки к проведению алло-ТГСК. В данном случае ремиссия подразумевает отрицательный уровень минимальной остаточной болезни (МОБ). В ряде случаев достижение ремиссии с помощью традиционной цитотоксической полихимиотерапии (ПХТ) невозможно.

В настоящее время все чаще применяется «бридж-терапия» (от англ. bridge – мост) с использованием таргетных иммунопрепаратов, которая позволяет достичь негативного МОБ-статуса без применения высокоинтенсивных блоков ПХТ. В этом случае наиболее значимый эффект для пациентов с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ) показал препарат блинатумоаб [10, 11], представляющий собой биспецифический активатор Т-клеток (BiTE) и являющийся антитело-конструкцией, которая селективно связывается с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток [12]. Блинатумоаб является первой молекулой, которая была одобрена для рецидивирующих/рефрактерных В-ОЛЛ. Высокая эффективность и безопасность блинатумоаба были продемонстрированы в большом числе исследований для взрослой и детской когорты пациентов [10, 11, 13–17]. В настоящее время блинатумоаб зарегистрирован и в Российской Федерации как для детей, так и для взрослых.

Несмотря на то, что высокая эффективность «бридж-терапии» блинатумоабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-ОЛЛ была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, в некоторых ситуациях после данного этапа терапии сохраняется персистенция МОБ. В этом случае достижение полной иммуногематологической ремиссии является сложной задачей ввиду ограничения терапевтического арсенала.

В ряде случаев в целях получения МОБ-негативного статуса может использоваться Инотузумаб озогамин (Ино), который эффективен при ОЛЛ из В-клеток, несущих антиген CD22 [8, 18]. CD22 широко экспрессируется на бластных клетках и быстро интернализуется при связывании антител, что делает его отличной мишенью для иммунотаргетной терапии при В-ОЛЛ. Ино представляет собой конъюгат антитело–лекарственное средство, состоящий из гуманизированного моноклонального антитела против CD22, конъюгированного с цитотоксическим агентом калихеамицином [19, 20]. Он связывается с высокой аффинностью с CD22, антигеном клеточной поверхности, определяемым почти у всех пациентов с В-ОЛЛ [20, 21]. Конъюгат антитело–лекарственное средство затем быстро поступает в клетку и последующее внутриклеточное высвобождение неконъюгированного калихеамицина приводит к апоптозу посредством его связывания и расщепления двухцепочечных ДНК (рис. 1).

Преимуществом Ино является то, что его эффективность не зависит от клеточного цикла и не обладает потенциалом цитотоксичности по отношению к быстро пролиферирующим клеткам. *In vitro* Ино продемонстрировал дозозависимое ингибирование В-лимфоцитов всех клеточных линий с широким спектром действия. Хотя прямого действия между уровнями экспрессии CD22 и эффективности не выявлено, цитотоксические эффекты сильно зависят от чувствительности к калихеамицину и способности к интернализации Ино CD22 предшественниками В-клеток [23, 24].

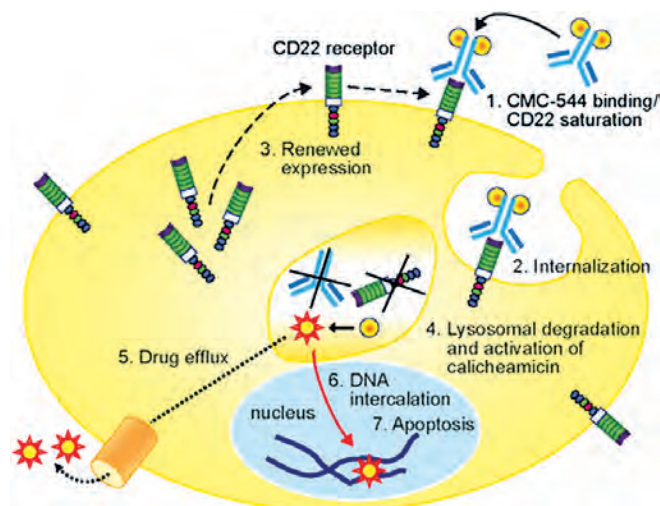


Рис. 1. Механизм действия Ино [22]

Fig. 1. Mechanism of action of Inotuzumab ozogamicin [22]

Ино вводится внутривенно за 1 ч: 0,8 мг/м² в 1-й день терапии и 0,5 мг/м² в 2 последующих (8-й и 15-й дни). Перед применением препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами в целях снижения риска инфузионных реакций. Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой для снижения рисков развития синдрома острого лизиса опухоли рекомендуется проводить премедикацию и гидратацию. Рекомендуемая продолжительность лечения – 2 цикла. Третий цикл может быть проведен пациентам, которые не достигли ПР и МОБ-негативного статуса после 2 циклов. Пациентам, которые не достигли ПР за 3 цикла, следует прекратить лечение.

В большинстве случаев отмечена довольно хорошая переносимость Ино, однако этот препарат интересен своим особым профилем токсичности. Так, пациенты, получающие Ино, угрожаемы по развитию веноокклюзионной болезни печени/синдрома синусоидальной обструкции (ВОБ/ССО). Механизм ССО, вызванного Ино, до конца неизвестен [25, 26]. Предполагается, что компонент калихеамицина вызывает печеночную интоксикацию, приводящую к повышению печеночных ферментов и ССО [27]. Экспрессия CD33 и CD22 на синусоидальных эндотелиальных клетках может приводить к поглощению калихеамицина, вызывая прямое повреждение синусоидов. Развитие Ино-ассоциированного ССО наиболее часто наблюдается после алло-ТГСК.

Другими частыми наблюдаемыми явлениями токсичности являются тромбоцитопения, нейтропения, лихорадка, повышение печеночных трансаминаз, удлинение интервала QT.

Наиболее широко препарат Ино стал известен после проведения III фазы открытого рандомизированного исследования INO-VATE, в рамках которого оценивались эффективность и безопасность препарата Ино по сравнению с ПХТ при положительном или отрицательном по филадельфийской хромосоме (Ph⁺/Ph⁻) рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ [28, 29]. В исследование Н.М. Kantarjian et al. были включены 326 пациентов из различных групп молекулярного риска ОЛЛ, в том числе пациенты со статусом Ph⁺ и Ph⁻, а также t(4;11). В ходе исследования INO-VATE значительно большее число больных достигли ПР при применении монотерапии препаратом Ино в сравнении с ПХТ ($p < 0,001$). Показатель медианы ОВ был выше в группе терапии Ино (7,7 мес) по сравнению с ПХТ (6,7 мес). Терапия препаратом Ино позволила более чем в 2 раза увеличить показатель 2-летней выживаемости по сравнению с ПХТ (23 % против 10 %). В группе, включавшей 81 % пациентов на терапии препаратом Ино, значительно большее число достигли МОБ-негативного статуса в сравнении с группой, получавшей лечение ПХТ ($p < 0,001$). В сравнении с ПХТ на терапии препаратом Ино отмечалось меньшее количество случаев тромбоцитопении и фебрильной нейтропении, однако нежелательные явления со стороны печени были более распространены на терапии Ино, чем на ПХТ. Было

зафиксировано 5 случаев ВОБ во время лечения Ино и 10 после последующей алло-ТГСК. Сообщалось о 2 летальных случаях [28].

По результатам этого исследования в 2017 г. Ино под торговой маркой Vesponsa (Pfizer/Wyeth) был одобрен Европейской комиссией и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения взрослых с рецидивом/рефрактерным течением CD22-позитивного ОЛЛ [30].

Опубликованный педиатрический опыт применения Ино на сегодняшний день ограничен.

В 2013 г. M. Rytting et al. впервые ретроспективно описали использование Ино у пациентов в возрасте до 18 лет, которые были невосприимчивы к традиционной ПХТ для рецидива В-ОЛЛ. Используемая доза первоначально составляла 1,3 мг/м² и затем 1,8 мг/м² за цикл, максимум до 8 циклов. Первоначально доза вводилась каждые 3 нед, но позже была разделена на 3 приема еженедельно. Из 5 больных у 2 не было отмечено никакого ответа. Остальные 3 пациента имели ПР (2 – с неполным восстановлением тромбоцитов). Трём пациентам в последующем была выполнена алло-ТГСК, у 1 из них развилась ВОБ [31].

В 2018 г. группа ученых из Детской больницы Лос-Анджелеса и Медицинской школы Кека применяли Ино у 51 ребенка с рецидивом/рефрактерным течением В-ОЛЛ в целях достижения ПР, которая была отмечена у 67 % пациентов. Большинству (71 %) больных удалось достичь отрицательного МОБ-статуса, который наблюдался независимо от цитогенетического подварианта ОЛЛ, количества или вида предшествующих схем лечения. Отмечена хорошая переносимость Ино: печеночная токсичность III степени или гипербилирубинемия наблюдались у 6 (12 %) пациентов, инфекционный синдром III/IV степени – у 11 (22 %). Ни у одного больного не развился ССО во время терапии Ино, однако данное осложнение было зафиксировано у 11 (52 %) из 21 пациента, которым впоследствии была проведена алло-ТГСК. У 3 (6 %) был констатирован рецидив В-ОЛЛ после применения Ино [32].

В настоящее время продолжают международные исследования применения Ино при рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ у детей.

Клинический случай

Пациент П., 6 лет, с основным клиническим диагнозом: «В-ОЛЛ. В-II-иммунологический подвариант. Терапия по протоколу ALL IC-BFM 2002. Клинико-гематологическая ремиссия I. Ранний экстрамедуллярный рецидив с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Состояние после терапии по протоколу ALL REZ-BFM 2002. Клинико-гематологическая ремиссия II». Весь объем терапии проведен по месту жительства. Анамнез заболевания пациента представлен в виде схемы (рис. 2).

В НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пациент поступил для проведения противорецидивной терапии с целью

Анамнез заболевания



Рис. 1. Анамнез заболевания (из архива НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

History of the disease

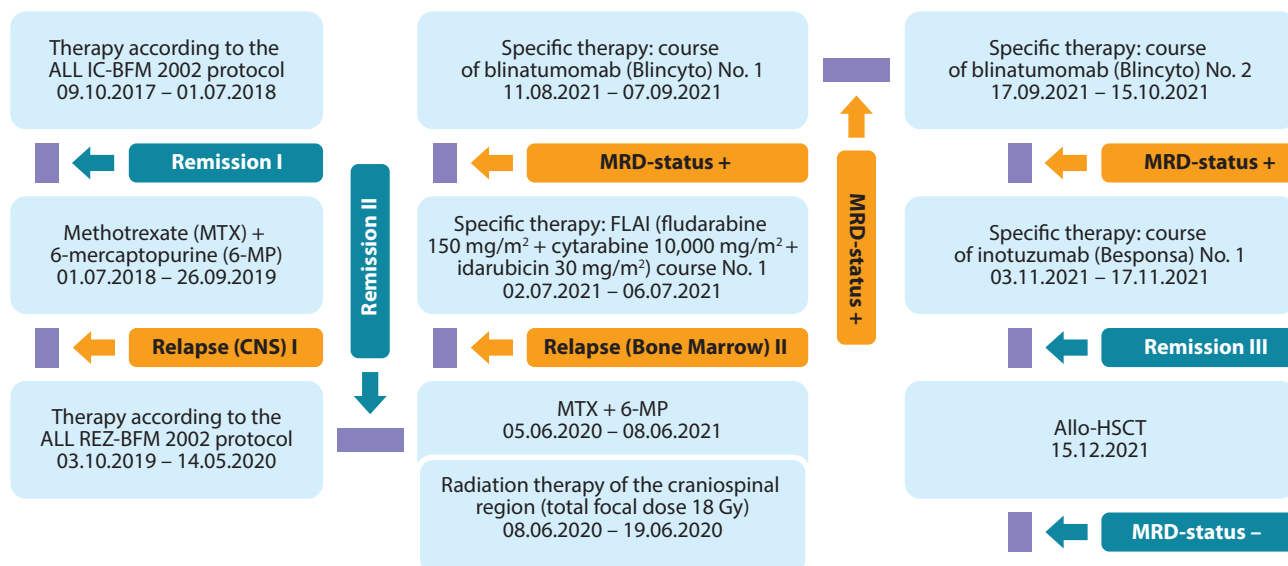
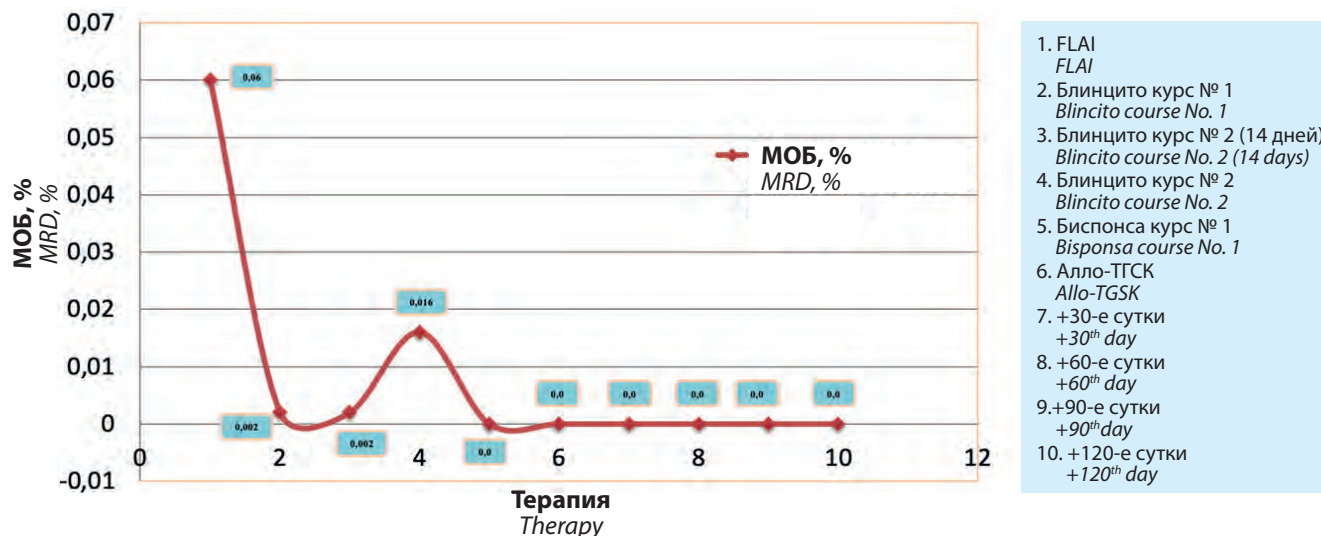


Fig. 2. Medical history (from the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia)

достижения III ПР. В качестве терапии индукции ребенку проведен высокоинтенсивный блок ПХТ FLAI (флударабин 150 мг/м² + цитарабин 10 000 мг/м² + идарубицин 30 мг/м²). Для профилактики нейролейкоза проводилось интратекальное введение «триплета»: метотрексат + цитарабин + преднизолон в соответствующих возрастных дозировках. После данного объема терапии удалось достичь клинико-гематологической ремиссии, однако сохранялась персистенция МОБ – 0,06 % (рис. 3). Определение МОБ проводилось методом проточной цитофлуориметрии. С учетом 100 % экспрессии CD19 на опухолевых клетках в целях достижения МОБ-негативного статуса и последующе-

го проведения алло-ТГСК был выполнен курс иммунотерапии препаратами блинатумомаб в рамках «бридж-терапии» с реинфузией аутолимфоцитов еженедельно. Введение препарата проводилось непрерывной инфузией через программируемый инфузомат согласно инструкции: 5 мкг/кг/сут с 1-го по 8-й дни, 15 мкг/кг/сут с 9-го по 28-й дни включительно для пациентов с массой тела менее 45 кг. Осложнений во время терапии не отмечалось. По результатам контрольных обследований у ребенка сохранялась персистенция МОБ – 0,002 % со 100 % экспрессией CD19, в связи с этим был проведен 2-й полный курс иммунотерапии блинатумомабом. По окончании лечения по данным контрольной



1. FLAI
FLAI
2. Блинцито курс № 1
Blincito course No. 1
3. Блинцито курс № 2 (14 дней)
Blincito course No. 2 (14 days)
4. Блинцито курс № 2
Blincito course No. 2
5. Биспона курс № 1
Bisponsa course No. 1
6. Алло-ТГСК
Allo-TGSK
7. +30-е сутки
+30th day
8. +60-е сутки
+60th day
9. +90-е сутки
+90th day
10. +120-е сутки
+120th day

Рис. 3. Динамика МОБ на фоне проводимого лечения

Fig. 3. Dynamics of MRD against the background of ongoing treatment

костномозговой пункции сохранялся МОБ-положительный статус – 0,016 %. С учетом выявленной экспрессии CD22 было принято решение о проведении таргетной терапии препаратом, обладающим специфичностью к CD22, – Ино. Он не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем проводилась врачебная комиссия в соответствии с приказом министра здравоохранения Российской Федерации от 9 августа 2005 г. № 494 «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям», по решению которой проводилось лечение. Курс включал 3 введения в виде внутривенной инфузии: 0,8 мг/м² в 1-й день терапии и 0,5 мг/м² в 2 последующих (8-й и 15-й дни). В целях снижения риска инфузионных реакций проводилась премедикация глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Ребенок удовлетворительно перенес введение Ино, осложнений во время терапии не отмечалось. Согласно контрольным обследованиям после проведенного лечения у пациента констатирован отрицательный МОБ-статус.

Через месяц после последнего введения Ино ребенку проведено кондиционирование: тотальное облучение тела 12 Гр, флударабин 90 мг/м², этопозид 60 мг/кг с последующей алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора (матери) с выполнением TcRa/β-деплеции. В рамках профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) введены абатацепт 10 мг/кг, тоцилизумаб 8 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м², базовую иммуносупрессивную терапию ребенок не получал. В раннем посттрансплантационном периоде развились стандартные инфекционные осложнения: орофарингеальный мукозит до II степени, нейтропенический энтероколит до II степени, купированные на фоне сопроводительной терапии. Восстановление лейкопоза зафиксировано на +17-е сутки.

На +21-е сутки от алло-ТГСК у ребенка отмечено развитие клинической картины ВОБ: болезненная гепатомегалия (пальпаторно до +6 см из-под края реберной дуги), лабораторно – увеличение печеночных трансаминаз, коагулопатия, по данным ультразвукового иссле-

дования – снижение скорости линейного кровотока по воротной вене. Помимо клиничко-лабораторных критериев ВОБ учитывалось также наличие у пациента анамнестических факторов риска данного осложнения: применение препарата Ино, обладающего высокой частотой развития ССО, алкилирующих агентов, тотального облучения тела, проведение алло-ТГСК. Для терапии данного осложнения применялся препарат, обладающий доказанной эффективностью в лечении ВОБ, – дефибротид в дозе 25 мг/кг/сут в течение 3 нед. Кроме того, была продолжена стандартная профилактика ВОБ в раннем посттрансплантационном периоде препаратами урсодезоксихолевой кислоты, низкомолекулярным гепарином. На фоне проведенной терапии явления ВОБ полностью разрешены. Через 4 мес от алло-ТГСК по данным контрольных обследований у ребенка сохраняются клиничко-гематологическая ремиссия, отрицательный МОБ-статус (см. рис. 3), полный донорский гемопоэтический химеризм. Инфекционных и иммунных осложнений не выявлено.

Обсуждение

Ино продемонстрировал высокую эффективность в терапии В-ОЛЛ у взрослых пациентов с рецидивом заболевания [29, 31]. В связи с обнадеживающими результатами у взрослых и особым механизмом действия препарат Ино оказался привлекательным вариантом и у детей с рецидивом В-ОЛЛ, не отвечающим на стандартную терапию [31, 32]. Он довольно активно используется как в качестве терапии 1-й линии при рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ, так и в рамках «бридж-терапии» перед алло-ТГСК. Эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать этот вид терапии как шаг к последующей алло-ТГСК у пациентов с высокой экспрессией CD22, что продемонстрировано и в представленном выше клиническом примере, когда Ино являлся последней возможной терапевтической опцией для пациента и несмотря на высокий риск развития специфических осложнений данный этап лечения проведен успешно.

Однако вопросы о токсичности препарата и особенностях его применения, особенно у детей, требуют дополнительных решений. Высока вероятность развития такого специфического осложнения, как ССО, особенно у пациентов после применения Ино с последующим проведением алло-ТГСК.

Стратегии предотвращения этого тяжелого осложнения включают как воздействие на факторы риска (использование менее токсичных методик при кондиционировании и профилактике РТПХ у пациентов при алло-ТГСК), так и проведение лекарственной профилактики (урсодезоксихолевая кислота, дефибротид).

Следует отметить, что применение Ино является одной из перспективных терапевтических стратегий для комбинированной химиотерапии/иммунотаргетной терапии при В-ОЛЛ *de novo*, так как большинству пациентов с ОЛЛ не требуется ТГСК, которая является наиболее значимым фактором риска развития ССО.

Несмотря на достаточно большой опыт применения препарата Ино у взрослых, данных о его безопасности и эффективности у детей недостаточно, в связи с чем сохраняется необходимость в проведении крупных рандомизированных международных исследований в этой области. Накопление опыта применения данного препарата, возможность прогнозирования и купирования потенциальной токсичности позволят улучшить результаты терапии В-ОЛЛ у детей.

Заключение

Лечение В-ОЛЛ таргетным препаратом Ино является эффективной опцией в рамках «бридж-терапии» для достижения МОБ-негативного статуса у пациентов с рефрактерным течением/рецидивом заболевания. Решение о применении данной терапевтической стратегии должно быть основано не только на строго индивидуальных показаниях, но и с учетом потенциальных факторов риска ВОБ/ССО и возможностей терапии данного осложнения у каждого отдельного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bunn H.F., Aster J.C. Acute Leukemias. In: Pathophysiology of Blood Disorders. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011. Pp. 244–259.
- Bhojwani D., Pui C.H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14:e205–17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
- Sun W., Malvar J., Sposto R., Verma A., Wilkes J.J., Dennis R. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia.* 2018;32(11):2316–25. doi: 10.1038/s41375-018-0094-0.
- Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28:648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
- Dahl J., Marx K., Jabbour E. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:329–34. doi: 10.1586/17474086.2016.1143771.
- Tedder T.F., Poe J.C., Haas K.M. CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol.* 2005;88:1–50. doi: 10.1016/S0065-2776(05)88001-0.
- Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:964–9. doi: 10.1002/pbc.25410.
- DeAngelo D.J., Stock W., Stein A.S., Shustov A., Liedtke M., Schiffer C.A. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv.* 2017;1:1167–80. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001925.
- Kantarjian H., Thomas D., Jorgensen J., Jabbour E., Kebriaei P., Rytting M. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22- calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:403–11. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70386-2.
- Benjamin J.E., Stein A.S. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(3):142–56. doi: 10.1177/2040620716640422.
- Locatelli F., Whitlock J., Peters C., Chen-Santel C., Chia V., Dennis R.M., Heym K.M., Katz A.J., Kelsh M.A., Sposto R., Tu H., Tuglus C.A., Verma A., Vinti L., Wilkes J.J., Zubarovskaja N., Zugmaier G., von Stackelberg A., Sun W. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(9):2473–8. doi: 10.1038/s41375-020-0770-8.
- Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):39–46. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-39-46. [Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):39–46. (In Russ.)].
- Hoffman L.M., Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE[®] antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol.* 2014;4:63. doi: 10.3389/fonc.2014.00063.
- Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P.A., Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 2012;136(3):334–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Gokbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., Horst H.A., Neumann S., Brüggemann M., Ottmann O.G., Burmeister T., Wessiepe D., Topp M.S., Bargou R. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(4):e132–5. doi: 10.3324/haematol.2016.153957.

17. Jasinski S., De Los Reyes F., Yametti G.C., Pierro J., Raetz E., Carroll W.L. Immunotherapy in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia: Advances and ongoing challenges. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):485–99. doi: 10.1007/s40272-020-00413-3.
18. Yurkiewicz I.R., Muffly L., Liedtke M. Inotuzumab ozogamicin: a CD22 mAb-drug conjugate for adult relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2293–300. doi: 10.2147/DDDT.S150317.
19. DiJoseph J.F., Armellino D.C., Boghaert E.R., Khandke K., Dougher M.M., Sridharan L., Kunz A., Hamann P.R., Gorovits B., Udata C., Moran J.K., Popplewell A.G., Stephens S., Frost P., Damle N.K. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood*. 2004;103(5):1807–14. doi: 10.1182/blood-2003-07-2466.
20. Shor B., Gerber H.P., Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol*. 2015;67:107–16. doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.014.
21. Boue D.R., LeBien T.W. Expression and structure of CD22 in acute leukemia. *Blood*. 1988;71(5):1480–6. PMID: 3258772.
22. Thota S., Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(5):425–34. doi: 10.1111/ejh.12862.
23. Haso W., Lee D.W., Shah N.N., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pastan I.H., Dimitrov D.S., Morgan R.A., FitzGerald D.J., Barrett D.M., Wayne A.S., Mackall C.L., Orentas R.J. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(7):1165–74. doi: 10.1182/blood-2012-06-438002.
24. De Vries J.F., Zwaan C.M., De Bie M., Voerman J.S.A., den Boer M.L., van Dongen J.J.M., van der Velden V.H.J. The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia*. 2012;26(2):255–64. doi: 10.1038/leu.2011.206.
25. Giles F.J., Kantarjian H.M., Kornblau S.M., Thomas D.A., Garcia-Manero G., Waddelow T.A., David C.L., Phan A.T., Colburn D.E., Rashid A., Estey E.H. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) therapy is associated with hepatic venoocclusive disease in patients who have not received stem cell transplantation. *Cancer*. 2001;92(2):406–13. doi: 10.1002/10970142(20010715)92:2<406::aid-cncl1336>3.0.co;2-u.
26. McKay J.M., Angelotta C., Bennett C.L., Tallman M.S., Wadleigh M., Evens A.M., Kuzel T.M., Trifilio S.M., Raisch D.W., Kell J., DeAngelo D.J., Giles F.J. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res*. 2007;31(5):599–604. doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.
27. Godwin C.D., McDonald G.B., Walter R.B. Sinusoidal obstruction syndrome following CD33-targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;129(16):2330–2. doi: 10.1182/blood-2017-01-762419.
28. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Martinelli G., Liedtke M., Stock W., Gökbuget N., O'Brien S., Wang K., Wang T., Paccagnella M.L., Sleight B., Vandendries E., Advani A.S. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740–53. doi: 10.1056/NEJMoa1509277.
29. Pfizer Ltd. BESPONSA™ (inotuzumab ozogamicin) summary of product characteristics, 2020.
30. Lamb Y.N. Inotuzumab Ozogamicin: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(14):1603–10. doi: 10.1007/s40265-017-0802-5.
31. Rytting M., Triche L., Thomas D. Initial experience with CMC544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood*. 2014;544:369–72. doi: 10.1002/pbc.24721.
32. Bhojwani D., Sposto R., Shah N.N., Rodriguez V., Yuan C., Stetler-Stevenson M., O'Brien M.M., McNeer J.L., Quereshi A., Cabannes A., Schlegel P., Rossig C., Dalla-Pozza L., August K., Alexander S., Bourquin J.-P., Zwaan M., Raetz E.A., Loh M.L., Rheingold S.R. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;33(4):884–92. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.

Статья поступила в редакцию: 10.04.2022. Принята в печать: 09.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.04.2022. Accepted for publication: 09.06.2022.

Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов)

Т.Л. Ушакова^{1,2}, В.Г. Поляков¹⁻³, А.Д. Родина¹, В.Е. Власова³, Т.И. Бланкова³, Ю.В. Артеменко¹, Е.В. Михайлова¹, А.С. Крылов¹, А.А. Оджарова¹, В.А. Григоренко¹, Е.И. Шириков¹, Н.А. Козлов¹, Т.Г. Гаспарян^{1,4}, А.Х. Бекашев¹, Я.Ю. Докучаева¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства образования и науки России; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома (РБ) — наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль у детей. Встречаемость РБ составляет от 1:14 000 до 1:20 000 новорожденных. На сегодняшний день показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 % при своевременной и адекватной диагностике. Среди онкологических заболеваний детского возраста на долю РБ приходится 2,3–4,5 % и 85–90 % — среди внутриглазных опухолей у детей. По объему распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярную формы заболевания. Экстраокулярная РБ — это распространение опухоли за пределы глаза с инвазией тканей орбиты, а также возможное вовлечение смежных областей, в том числе интракраниальных без и с регионарными и/или дистанционными метастазами. Основным методом лечения детей с экстраокулярной РБ является неоадьювантная химиотерапия (ХТ) с планированием оперативного вмешательства и адьювантной терапии. Проведение высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет увеличить безрецидивную выживаемость у пациентов без метастатического поражения головного и спинного мозга, но при их поражении прогноз выживаемости крайне неблагоприятный, характер заболевания носит рецидивирующий характер со 100 % летальностью.

Описание клинического случая. Мы сообщаем о случае двусторонней РБ: OD — с экстраокулярным и интракраниальным распространением опухоли по зрительному нерву с поражением хиазмы и переходом на начальные отделы зрительных трактов. Вторичная глаукома. OS — с интраокулярным ростом опухоли у ребенка 3 лет. После неоадьювантной ХТ, в том числе интратекальной, была выполнена одномоментная двухэтапная операция в объеме костно-пластической (височно-орбито-зигоматической) птериональной краниотомии справа с прехиазмальной резекцией правого зрительного нерва и энуклеацией правого глаза. В послеоперационном периоде проведена адьювантная ХТ с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК. Лучевая терапия стала завершающим этапом лечения. Последовательно проведены брахитерапия на опухоль OS и дистанционная лучевая терапия на краниоспинальную область, правую орбиту, культю зрительного нерва с хиазмой и ножку гипофиза. Через 14 мес от начала лечения и через 5 мес после его окончания был выявлен лептоменингеальный рецидив заболевания.

Заключение. Редкие наблюдения РБ с поражением зрительных трактов не позволяют достаточно изучить особенности течения опухолевого процесса, а также разработать единый эффективный подход к противоопухолевому лечению. Среди причин смертности у больных с экстраокулярной РБ основной является метастазирование в головной и спинной мозг.

Ключевые слова: офтальмоонкология, детская онкология, экстраокулярная ретинобластома, зрительный тракт, клинический случай

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.Р. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):93–105.

Информация об авторах

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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

А.Д. Родина: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Е. Власова: студент международного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Т.И. Бланкова: студент лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

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

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

А.А. Оджарова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-код: 1074-3862

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

Е.И. Шириков: врач-радиотерапевт радиологического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Evgeniyshirikov88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5663-4032>

Т.Г. Гаспарян: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургического – онкологического НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, научный сотрудник нейрохирургического отделения Научного центра неврологии, e-mail: drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-код: 5198-5167

А.Х. Бекашев: д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургическим – онкологическим НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: abekyashev@gmail.com

Я.Ю. Докучаева: врач-ординатор первого года по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ljgexftdfzyf98@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5706-9496>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, научное и литературное редактирование статьи

В.Г. Поляков: научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

А.Д. Родина: участие в лечении, формирование статьи и ее написание

В.Е. Власова, Т.И. Бланкова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

Ю.В. Артеменко, Е.В. Михайлова: интерпретация описания МРТ, УЗИ при первичной диагностике, в ходе лечения и в катамнезе, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Н.А. Козлов: предоставление данных морфологического исследования и их описание

А.С. Крылов: проведение скintiграфии, интерпретация описания, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

А.А. Оджарова: проведение, интерпретация описания ПЭТ/КТ, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

В.А. Григоренко: участие в концепции лечения (лучевая терапия), подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Е.И. Шириков: участие в концепции лучевой терапии, проведение лучевой терапии, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев: участие в концепции хирургического лечения, проведение нейрохирургического этапа лечения, коллекция данных, протокол нейрохирургического этапа операции

Я.Ю. Докучаева: сбор иллюстративного материала с комментариями, участие в описании высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК

С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts)

T.L. Ushakova^{1,2}, V.G. Polyakov¹⁻³, A.D. Rodina¹, V.E. Vlasova³, T.I. Blankova³, Yu.V. Artemenko, E.V. Mikhailova¹, A.S. Krylov¹, A.A. Odzharova¹, V.A. Grigorenko¹, E.I. Shirikov¹, N.A. Kozlov¹, T.G. Gasparyan^{1,4}, A.Kh. Bekyashev¹, Ya.Yu. Dokuchaeva¹, S.R. Varfolomeeva^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 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; ⁴Scientific Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Relevance. Retinoblastoma (RB) is the most common primary intraocular tumor in children. The incidence of RB ranges from 1:14,000 to 1:20,000 newborns. To date, the survival rates of patients with RB reach almost 100 % with timely and adequate diagnosis. Among childhood oncological diseases, RB accounts for 2.3–4.5 % and 85–90 % among intraocular tumors in children. According to the volume of tumor spread, intra- and extraocular forms of the disease are distinguished. Extraocular RB is the spread of the tumor beyond the eye with invasion of the orbital tissues, as well as the possible involvement of adjacent areas, including intracranial without and with regional and/or remote metastases. The main method of treatment of children with extraocular RB is neoadjuvant chemotherapy (CT) with planning of surgical intervention and adjuvant therapy. High-dose CT (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), it allows to increase relapse-free survival in patients without metastatic lesions of the brain and spinal cord, but with their defeat, the prognosis of survival is extremely unfavorable, the nature of the disease is recurrent with 100 % lethality.

Description of the clinical case. We report a case of bilateral RB: OD – with extraocular and intracranial spread of the tumor along the optic nerve with a lesion of the chiasm and a transition to the initial parts of the visual tracts. Secondary glaucoma. OS – with intraocular tumor growth in a 3-year-old child. After neoadjuvant chemotherapy, including intrathecal, a simultaneous two-stage operation was performed in the volume of bone-plastic (temporo-orbito-zygomatic) pterionic craniotomy on the right with prechiasmatal resection of the right optic nerve and enucleation of

the right eye. In the postoperative period, adjuvant chemotherapy was performed, followed by HDCT with auto-HSCT. Radiation therapy has become the final stage of treatment. Brachytherapy for OS tumor and remote radiotherapy for craniospinal region, right orbit, optic nerve stump with chiasm and pituitary pedicle were successively performed. After 14 months from the beginning of treatment and 5 months after its completion, a leptomeningeal relapse of the disease was detected.

Conclusion. Rare observations of RB with damage to the visual tracts do not allow us to sufficiently study the features of the course of the tumor process, as well as to develop a single effective approach to antitumor treatment. Among the causes of mortality in patients with extraocular RB, the main one is metastasis, metastasis in the brain and spinal cord.

Key words: ophthalmooncology, pediatric oncology, extraocular retinoblastoma, visual tract, clinical case

For citation: Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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: ushatat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.E. Vlasova: Student of the International Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

T.I. Blankova: Student of the Faculty of Medicine at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Specialist of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-code: 5956-7279

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

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

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

A.A. Odzharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Positron Emission Tomography Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-code: 1074-3862

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

E.I. Shirikov: Radiotherapist Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Evgeniyshirikov88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5663-4032>

T.G. Gasparyan: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Neurosurgical Department – Oncological of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Researcher Neurosurgical Department at Scientific Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-code: 5198-5167

A.Kh. Bekyashev: Doct. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of the Neurosurgical Department – Oncological of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: abekyashev@gmail.com

Ya.Yu. Dokuchaeva: first-year Resident Doctor in the specialty “Pediatric Oncology” of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ljrexftdzfyf98@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5706-9496>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contribution

T.L. Ushakova: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, collection of information, development of the design of the article, formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

V.G. Polyakov: scientific and clinical leadership, the formation of the concept of treatment, development of the design of the article, scientific and literary edition of the article

A.D. Rodina: participation in treatment, formation and writing of the article

V.E. Vlasova, T.I. Blankova: collecting information, preparing a review of thematic literature, participating in the formation and writing of the article

Yu.V. Artemenko, E.V. Mikhailova: interpretation of the description of MRI, ultrasound in primary diagnosis, during treatment and in follow-up, a collection of illustrative material with comments

N.A. Kozlov: provision of morphological research data and their description

A.S. Krylov: carrying out the interpretation of the description of scintigraphy, collection of illustrative material with comments

A.A. Odzharova: conducting, interpreting the description of PET/CT-scan, collection of illustrative material with comments
 V.A. Grigorenko: participation in the concept of treatment (radiation therapy), collection of illustrative material with comments
 E.I. Shirikov: participation in the concept of radiation therapy, conducting radiation therapy, collection of illustrative material with comments
 T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev: participation in the concept of surgical treatment, conducting the neurosurgical stage of treatment, data collection, protocol of the neurosurgical stage of the operation
 Ya. Yu. Dokuchaeva: collection of illustrative material with comments, participation in the description of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation
 S.R. Varfolomeeva: participation in the concept of treatment, scientific and literary edition of the article

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

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

Введение

Нам хотелось бы поделиться редким клиническим случаем экстраокулярной ретинобластомы (РБ) с ретрохиазмальным распространением опухоли, особенностями лечения и течения заболевания. Возможности терапии распространенных форм заболевания в современной практике детской онкологии широко представлены в обзоре литературы. Следует отметить, что мы не нашли ни одного отечественного и зарубежного источника, описывающего подобное клиническое наблюдение.

Обзор литературы

РБ – наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль, составляющая 3 % всех опухолей детского возраста. Заболевание встречается у 1 на 14 000–20 000 новорожденных с одинаковой частотой у обоих полов и в 90 % случаев выявляется в возрасте до 3 лет.

Результаты лечения детей с РБ в развитых странах на сегодняшний день можно считать выдающимися, в то время как в развивающихся странах отмечается низкая выживаемость из-за экстраокулярного распространения и метастазирования опухоли, что усугубляется неосведомленностью населения, отказом родителей от проводимого лечения, недостаточным количеством квалифицированных кадров и удаленным расположением специализированных центров.

Так, в странах с высоким уровнем дохода показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 %. Однако прогнозы для стран с низким и средним уровнем дохода, в которых регистрируется более 80 % случаев заболевания, не такие оптимистичные. Большинство случаев РБ возникает в Азии (53 %), затем следуют Африка (29 %), Латинская Америка (8 %), Европа (6 %) и Северная Америка (3 %). Учитывая такое распределение, выживаемость в странах с низким доходом составляет 40 (23–70) % и 79 (54–93) % в странах с доходом выше среднего [1–4].

По виду распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярные формы заболевания. Экстраокулярное распространение включает инвазию опухолью мягких тканей орбиты, регионарное и отдаленное метастазирование, в том числе поражение головного и спинного мозга. Инвазия опухолью мягких тканей орбиты увеличивает риск метастазирования в 10–27 раз по сравнению с интраокулярным поражением [5].

В 2006 г. G. Chantada et al. представили Международную систему определения стадии РБ (IRSS), основанную на результатах гистопатологии и визуализации [6]. Согласно данной классификации, представленной в таблице, заболевание делится на 4 стадии, что помогает выбрать подходящую тактику лечения, влияющую на прогноз заболевания.

IRSS

Стадия Stage	Клиническое описание Clinical description
0	Интраокулярное заболевание, пациенты лечатся консервативно <i>Intraocular disease, patients are treated conservatively</i>
I	Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено морфологически <i>The eye is enucleated, radical removal of the tumor is confirmed morphologically</i>
II	Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль <i>The eye is enucleated, microscopically residual tumor</i>
III	Региональное распространение <i>Regional distribution</i>
IIIa	Опухолевое поражение орбиты <i>Tumor lesion of the orbit</i>
IIIb	Метастазы в околоушных или шейных лимфатических узлах <i>Metastases in the parotid or cervical lymph nodes</i>
IV	Метастатическая болезнь <i>Metastatic disease</i>
IVa	Гематогенное метастазирование (без вовлечения головного и спинного мозга) 1. Одиночное поражение органа 2. Множественное поражение органов <i>Hematogenous metastasis (without involvement of the brain and spinal cord)</i> 1. Single organ lesion 2. Multiple organ damage
IVb	Вовлечение головного и спинного мозга (с и без регионарного или отдаленного метастазирования) 1. Прехиазмальное распространение опухоли 2. Очаги в головном и спинном мозге 3. Лептоменингеальное или цереброспинальное метастазирование <i>Involvement of the brain and spinal cord (with and without regional or distant metastasis)</i> 1. Prechiasmatal tumor spread 2. Foci in the brain and spinal cord 3. Leptomeningeal or cerebrospinal metastasis

Расстановка приоритетов лечения пациентов с РБ в развивающихся странах обусловлена преобладанием крайне запущенных форм заболевания, поэтому основные терапевтические мероприятия направлены на борьбу с экстраокулярной РБ, выявленной при первичной визуализации либо подтвержденной

гистологическими признаками высокого риска после энуклеации глаза (ЭГ).

Стандартный подход в лечении детей с экстраокулярной РБ в большинстве центров заключается в проведении неоадьювантной химиотерапии (ХТ) в целях уменьшения размеров опухоли с последующей операцией и адьювантной терапией.

В исследовании G.L. Chantada сообщает о результатах лечения пациентов группы РБ высокого риска после инициальной ЭГ и с метастатическим заболеванием. Первая группа больных получила в общей сложности 8 циклов адьювантной ХТ с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) в дозе 45 Гр на орбиту, включая хиазму, при опухолевой инвазии края резекции зрительного нерва (ЗН). Во 2-й группе проводилась неоадьювантная ХТ с последующей ЭГ и адьювантной ХТ до 6 циклов с ДЛТ в дозе 45 Гр на орбиту. Также назначалась высокодозная ХТ (ВДХТ) двумя режимами с использованием химиопрепаратов карбоплатин, тиотеп, этопозид и карбоплатин, этопозид, циклофосфамид с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в 1-й группе составила 95 %. Все пациенты из 2-й группы ($n = 2$) погибли вследствие прогрессирования заболевания [7–8].

Приводим собственный опыт использования стандартных режимов ХТ и лучевой терапии (ЛТ) у 16 пациентов с экстраокулярным распространением РБ в период с 1996 по 2000 г., который не показал удовлетворительных результатов, оставляя прогноз крайне неблагоприятным (2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 23 % со средним сроком наблюдения 21,5 мес). С 2001 по 2008 г. 12 больных РБ с экстраокулярным распространением без церебрального и цереброспинального поражения получили комбинированное лечение с инициальной ЭГ или операцией после неоадьювантной ХТ (ЭГ или экзентерация). Восемь из 12 пациентов после инициальной ЭГ имели микроскопические признаки резидуальной опухоли в линии резекции ЗН или экстрасклеральный рост опухоли. У 4 из 12 больных, которым выполнялась операция после неоадьювантной ХТ, экстраокулярное распространение выявлено методами визуализации с цитологическим подтверждением. В послеоперационном периоде все пациенты получали адьювантную химиолучевую терапию на орбиту и зоны метастазирования. Лечение завершали ВДХТ с ауто-ТГСК, что позволило увеличить БРВ до 63,6 % со средним сроком наблюдения 56,6 мес [9].

ВДХТ с ауто-ТГСК значительно повышает шансы на выживание и улучшает прогнозы у пациентов с генерализацией заболевания без церебрального и цереброспинального метастазирования, что отмечается в работе I.J. Dunkel et al. 2010 г. В группе из 13 пациентов с гематогенным метастазированием РБ выполнялась индукционная ХТ (винкристин, циклофосфамид, цисплатин, этопозид) с проведением ВДХТ с ауто-ТГСК. Все пациенты получали карбоплатин и тиотепу; 12 из 13 больных также получили третий агент – либо этопозид ($n = 5$), либо топотекан

($n = 7$). Данный режим лечения позволил добиться 5-летней выживаемости, равной 67 %. Из 7 пациентов, получивших ДЛТ после ВДХТ, 6 остались в ремиссии. Из 6 больных, не получивших ДЛТ, 4 остались в ремиссии, у 2 возник рецидив РБ в центральную нервную систему (ЦНС). У 3 пациентов с долгосрочным выживанием без рецидива заболевания с мутацией гена *RB1* развилась вторая опухоль – остеосаркома. По мнению авторов, нельзя до конца быть уверенными, что именно способствовало ее возникновению: ДЛТ или высокие дозы ХТ. Однако все же пациентам с герминогенной мутацией гена *RB1* предложено избегать облучения, если это не ставит под угрозу выживаемость из-за метастазирования [10].

Следует отметить, что прогноз выживаемости у пациентов с гематогенной генерализацией выше, чем при церебральном ± спинальном метастазировании, когда метастазы чаще распространяются по ЗН и являются наиболее частым видом метастазирования РБ с рецидивирующим течением со 100 % летальностью [11, 12]. Крайне неблагоприятный витальный прогноз при церебральном и цереброспинальном метастазировании представлен в обзоре A. Clarissa. Из 44 пациентов 22 (50 %) умерли из-за признаков заболевания, у 12 (27,27 %) развился рецидив и последующий летальный исход и только 10 (22,72 %) остались живы, хотя авторы не указали сроков наблюдения.

Плохой прогноз при метастазировании в головной и спинной мозг может быть вызван наличием Р-гликопротеина, играющего роль откачивающего насоса в гематоофтальмическом и гематоэнцефалическом барьерах, что приводит к неадекватному проникновению химиопрепарата в опухоль. Для решения этой проблемы было предложено интратекальное или внутрижелудочковое введение химиопрепаратов. Другая стратегия заключается в использовании препаратов, обладающих лучшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать адекватной концентрации в опухоли, а именно тиотепы и топотекана [13].

Еще одна работа I.J. Dunkel et al. посвящена экстраокулярной РБ с метастазами в ЦНС. В группе наблюдалось 8 пациентов, которым также была проведена индукционная терапия с ВДХТ с ауто-ТГСК. Схема терапии включала либо однократный цикл приема высоких доз карбоплатина, тиотепы и этопозид ($n = 2$) или 3 цикла высоких доз карбоплатина и тиотепы по схеме COG-99703. Двое пациентов получали карбоплатин, этопозид и циклофосфамид в высоких дозах. Кроме того, 1 больному была проведена краниоспинальная ЛТ и интратекальная радиоиммунотерапия с ^{131}I -3F8 (меченным йодом 131 моноклональным антителом 3F8), а другой – получил внутрижелудочковое введение топотекана и цитарабина без ЛТ. Это позволило увеличить выживаемость до 40 мес и 101 мес соответственно [14].

Исследователи, практикующие в области офтальмоонкологии, сталкиваются в своей деятельности с крайне сложной диагностической и терапевтической задачей, когда имеется опухолевое распростра-

нение РБ по ЗН. Среди источников литературы – это единично описанные случаи или немногочисленные группы пациентов без единой программы лечения, когда авторы предлагают свою тактику действий.

Так, в исследовании G.L. Chantada сообщается об успешном применении ХТ у пациентов с инвазией опухолью линии резекции ЗН. По протоколу 1, включающему стандартные дозы циклофосфида, доксорубина и винкристина вместе с интратекальной терапией, лечились 13 больных. Другие 13 пациентов следовали протоколам 2 и 3: высокие дозы карбоплатина и этопозид, чередующиеся с циклофосфамидом, идарубицином и винкристином. Интратекальная терапия не проводилась. Пятилетняя вероятность бессобытийной выживаемости и ОВ составила 70 % [15].

В 2 работах российских ученых представлены успешные результаты лечения экстраокулярной РБ, инфильтрирующей ЗН, с и без применения ВДХТ. Первая работа представлена клиническим случаем. Пациенту было проведено 3 курса неoadьювантной полихимиотерапии с последующей прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ. В послеоперационном периоде лечение продолжено в объеме ДЛТ с адьювантной ХТ. Данный подход позволил добиться БРВ за период наблюдения 6,5 года [16]. Во втором исследовании сообщается о позитивном влиянии на выживаемость расширенных хирургических вмешательств при опухолевой инфильтрации ЗН. В исследование включены 9 пациентов с РБ и макроинвазией ЗН, выявленной при первичной магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или микроморфологической инвазией линии резекции ЗН после ЭГ. Четыре из 9 больных получали лечение с использованием первичной/последующей ЭГ, индукционной ХТ и ВДХТ, ДЛТ. Пяти из 9 больных выполнены расширенные хирургические вмешательства: после первичной ЭГ и ХТ – экзентерация орбиты ($n = 1$), костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН ($n = 1$); после ХТ – костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН в сочетании с ЭГ ($n = 1$), субфронтальная краниотомия ($n = 1$) и орбитозигматическая краниотомия ($n = 1$) с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ с адьювантной ДЛТ (исключая последний случай) и ХТ, без ВДХТ. Следует отметить, что ОВ 5 пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных операций составила $75 \pm 0,217$ % со средним сроком наблюдения $77,25 \pm 18,8$ мес, тогда как у 4 больных с R1 ($n = 4$) без расширенных операций с ВДХТ и с ауто-ТГСК ОВ достигла лишь $50 \pm 0,25$ % со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес. Из основных выводов работы следует, что МРТ обязательна для первичной диагностики РБ, особенно когда есть риск распространения опухоли по ЗН. Достижение статуса R0-резекции положительно влияет на выживаемость. Необходимость адьювантной ДЛТ и ХТ после операции должна обязательно обсуждаться [17].

Доклинические исследования показали, что селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) по сравнению с внутривенной позволяет достичь более эффектив-

ного воздействия на ЗН как на основной путь метастазирования РБ в ЦНС. Однако в большинстве случаев распространение опухоли в ЦНС происходит через хиазму, которая не кровоснабжается глазной артерией, следовательно, одной СИАХТ будет недостаточно для контроля лептоменингеальной диссеминации. Интратекальная или в идеале внутрижелудочковая ХТ могут обеспечить концентрацию лекарственных средств в цереброспинальной жидкости (ликвор), и из-за низкой гематологической токсичности такая терапия может рассматриваться в сочетании с СИАХТ для воздействия на метастазы РБ в ЦНС. A. Rodriguez et al. применили данный подход у пациента с экстраокулярной РБ левого глаза с вовлечением ЗН и хиазмы и распространением в супраселлярное пространство и межпозвоночную цистерну. Для интраартериального введения был выбран химиопрепарат карбоплатин, а для интратекального – топотекан. Ответ на лечение оценивали после 3 циклов: по данным МРТ отмечена частичная регрессия на протяжении ЗН, включая хиазму, в ЦНС была зафиксирована полная ремиссия, также на протяжении лечения не отмечалось гематологической токсичности. После ЭГ гистопатологическая оценка показала полный некроз опухоли без инвазии сосудистой оболочки, склеры или ЗН. Дальнейшее наблюдение за ребенком, к сожалению, оказалось невозможным ввиду социальных причин [18].

Две следующие работы подтверждают неутешительные результаты лечения пациентов при развитии метастазирования РБ в головной и спинной мозг. В исследовании H. Huimin et al. представлены данные 31 пациента с экстраокулярной РБ и церебральным и спинальным метастазированием. Доля пациентов с менингеальным поражением составила 56,6 % (16/31), с поражением внутричерепных масс – 38,7 %, (12/31) и с поражением ЗН – 35,5 % (11/31), с цереброспинальными метастазами – 16,1 % (5/31). В лечении применялась комбинированная ХТ, включающая винкристин ($1,5$ мг/м², 1-й день), этопозид/тенипозид (100 мг/м², 2–3-й дни), карбоплатин (560 мг/м², 1-й день) и циклофосфамид (65 мг/кг, 2-й день). Кроме того, каждому пациенту выполнялись люмбальная пункция, интратекальная инъекция метотрексата, цитозинарабинозида и дексаметазона и ЛТ в дозе 40 Гр. Все пациенты в конечном итоге умерли, со средним временем выживаемости 6 мес [19]. Самым многочисленным мультицентровым международным исследованием Детской онкологической группы США (COG) за последние 6 лет стало изучение эффективности эскалированной системной ХТ. В анализ были включены 57 пациентов с регионарной экстраокулярной и метастатической РБ (на основе данных по состоянию на 30 июня 2016 г.). Пациенты получали 4 курса ХТ (винкристин $0,05$ мг/кг/день, цисплатин $3,5$ мг/кг/день, циклофосфамид 65 мг/кг \times 2 дня, этопозид 4 мг/кг \times 2 дня) с последующей ЛТ (45 Гр). При частичном ответе назначался 1 цикл карбоплатина в высоких дозах ($16,7$ мг/кг/день) с 6-го по 8-й дни, тиотепа (10 мг/кг/день), этопозид ($8,3$ мг/кг/день) с 3-го по 5-й дни после ауто-ТГСК.

Пациенты с метастатической РБ, не достигшие адекватного ответа на ХТ, также получали ДЛТ. Токсичность от лечения была значительной: зарегистрированы 2 смерти, связанные с терапией. Бессобытийная выживаемость через 36 мес для пациентов со стадией заболевания II или III составила 87,7 %, со стадией IVa – 79,3 %, со стадией IVb/трехсторонней РБ – 8,0 %. Это первое проспективное международное исследование, проводимое в нескольких учреждениях, показывающее, что интенсивная мультимодальная терапия высокоэффективна для пациентов с регионарной экстраокулярной и метастатической РБ, не затрагивающей ЦНС [20].

Клинический случай

Пациенту в возрасте 3 лет диагностировали экстраокулярную РБ с поражением зрительного тракта (Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Мальчик от первой физиологической беременности, первых самостоятельных родов на сроке 39–40 недель. Вес при рождении – 3600 г, рост – 52 см. По шкале Ангар – 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание до 2 раз в год. Вакцинация согласно Национальному календарю прививок. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Мама считает ребенка больным с апреля 2020 г., когда обратилась к педиатру по месту жительства с клиникой слизисто-гнойного конъюнктивита. Рекомендовано симптоматическое лечение, на фоне которого состояние не улучшилось. Через 2 нед мама стала замечать «свечение» зрачка правого глаза. Обратились к офтальмологу по месту жительства, рекомендовано дообследование. По результатам МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением выявлено объемное новообразование ЗН и хиазмы. Мальчик направлен в НИИ ДОиГ для дальнейшего обследования и определения тактики специального лечения. При обращении в НИИ ДОиГ (июль 2020 г.) состояние ребенка было средней степени тяжести за счет основного заболевания. Неврологические симптомы: периодическая головная боль (2 балла по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли).

По данным консультации офтальмолога: *Visus OD* – не фиксирует, не следит; *Visus OS* – фиксирует, следит. Внутриглазное давление пальпаторно в норме. Гиперемия поверхности *OD*, немедикаментозный мидриаз, лейкокория (рис. 1а), глазное дно не офтальмоскопируется, сразу за хрусталиком определяется массивная опухоль с частичным гемофтальмом (рис. 1б). В центральном отделе *OS* – без патологии (рис. 1в), на периферии глазного дна на 12 ч имеется проминирующая опухоль желтого цвета максимальным размером 4рd, по поверхности которой проходит сосуд сетчатки (рис. 1г).

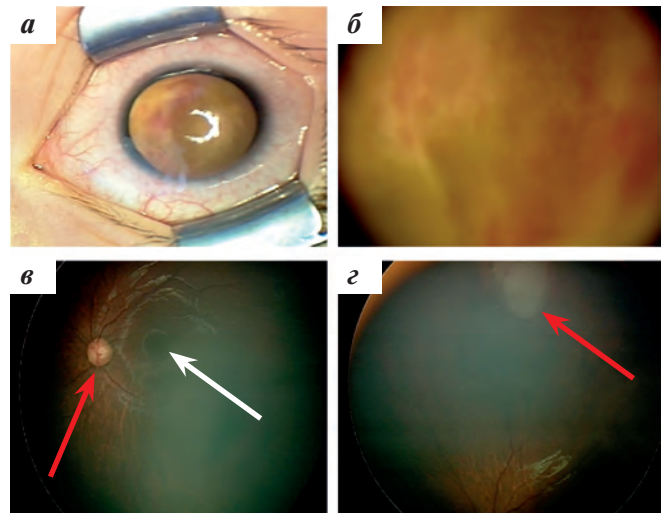


Рис. 1. Обследование ретиальной камерой при инициальной диагностике *OD*: а – немедикаментозный мидриаз, лейкокория; б – массивная опухоль сразу за хрусталиком с частичным гемофтальмом; в – *OS*: диск ЗН (указан красной стрелкой) и макулярная область (указана белой стрелкой) без патологии; г – опухоль размером 4рd (1рd = 1,5 мм) на крайней периферии глазного дна на 12 ч

Fig. 1. Examination with a retinal camera during the initial diagnosis: а – *OD*: non-drug mydriasis, leukocoria; б – massive tumor immediately behind the lens with partial hemophthalmos; в – *OS*: optic nerve disc (indicated by the red arrow) and macular area (indicated by the white arrow) without pathology; г – tumor size 4pd (1pd = 1.5 mm) on the extreme periphery of the fundus at 12 o'clock

По результатам проведенного ультразвукового исследования (УЗИ) глаз и орбит в *OD* определяются патологические ткани, выполняющие субтотально стекловидное тело размерами 20 × 15 × 17 мм, неправильной формы, повышенной эхогенности за счет множественных гиперэхогенных включений; сетчатка отслоена, гемофтальм (рис. 2). В *OS* – на сетчатке очаговые образования убедительно не определяются.

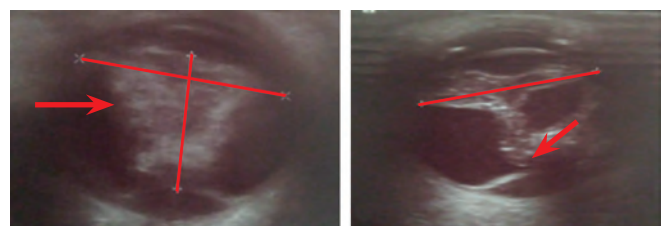


Рис. 2. УЗИ *OD* в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: в центральных отделах глаза опухолевые ткани повышенной эхогенности (указаны стрелкой)

Fig. 2. Ultrasound of *OD* in two mutually perpendicular planes: in the central parts of the eye, tumor tissues of increased echogenicity (indicated by an arrow)

По данным инициальной МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием (ВК) выявлено опухолевое поражение обоих глаз: в *OD* – глаз увеличен в объеме, в задних отделах визуализируется опухолевый компонент размерами 1,5 × 1,3 × 1,7 см, сетчатка тотально отслоена с субретиальным высокобелковым жидкостным содержимым (кровь), гемофтальм. ЗН до хиазмы утолщен и деформирован, хиазма смещена, МР-сигнал от хиазмы и начальных отделов зрительных трактов изменен – опухолевая инвазия (рис. 3), отмечается прилегание патологических тканей к ножке гипофиза. В *OS* – единственный очаг в верхних отделах

до 0,2 см. При ВК отмечается интенсивное накопление контрастного препарата опухолевыми тканями справа, очаг в OS достоверно не контрастируется.

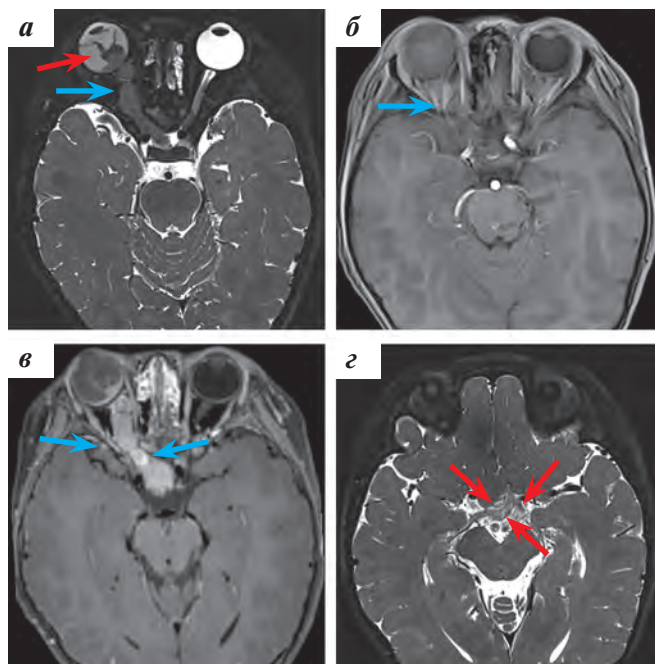


Рис. 3. МРТ с ВК орбит и головного мозга в аксиальной плоскости: а – T2 space: под отслоенной сетчаткой визуализируется опухоль в заднем сегменте глаза (красная стрелка) с распространением в ЗН до хиазмы (синяя стрелка); б, в – T1-взвешенное изображение до ВК, T1 space после ВК в аксиальной плоскости: отмечается интенсивное накопление контрастного препарата опухолевыми тканями (синие стрелки); г – T2 space: МР-сигнал от хиазмальной области и начальных отделов зрительных трактов изменен (красные стрелки)

Fig. 3. MRI with intravenous contrast (IC) orbits and brain in the axial plane: а – T2 space: a tumor in the posterior segment of the eye is visualized under the detached retina (red arrow) with a spread in the optic nerve to chiasm (blue arrow); б, в – T1-weighted image before IC, T1 space after IC in the axial plane: there is an intense accumulation of contrast agent by tumor tissues (blue arrows); г – T2 space: the MR signal from the chiasm and the initial parts of the visual tracts is changed (red arrows)

По данным МРТ спинного мозга с контрастным усилением, УЗИ регионарных лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерной томографии органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга и ликвора – без метастатического поражения.

На основании комплексной диагностики пациенту выставлен клинический диагноз: «Бинокулярная РБ: OD с экстрабульбарным и интракраниальным распространением опухоли по ЗН с поражением правых отделов хиазмы с переходом на зрительные тракты с обеих сторон. Вторичная глаукома. Группа Е. Стадия сТ4аNoM1вН1. OS – группа В. Стадия сТ1вNoM1вН1».

Схематически распространённость опухолевого процесса представлена на рис. 4.

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме и в связи с крайне неблагоприятным витальным прогнозом по жизненным показаниям на I-м этапе решено начать лекарственное лечение. Ребенку проведено 4 курса системной ХТ препаратами: циклофосфамид в дозе 400 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни; карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день,

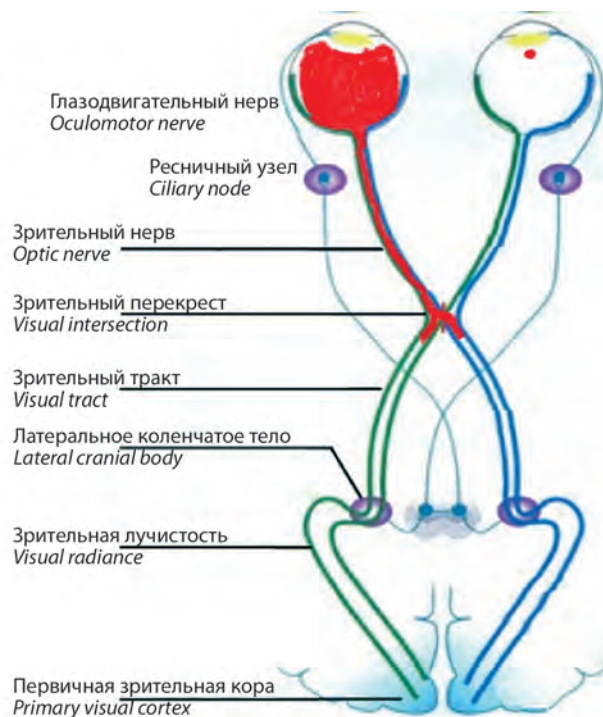


Рис. 4. Красным цветом выделено интра-, экстрабульбарное и интракраниальное распространение РБ с поражением правого ЗН, хиазмы и начальных отделов зрительных трактов

Fig. 4. Intra-, extrabulbar and intracranial spread of RB with lesions of the right optic nerve, chiasm and the initial parts of the visual tracts are highlighted in red

а также 4 курса интратекальной ХТ препаратами метотрексат и преднизолон в дозе 12 мг и 10 мг соответственно в связи с распространением опухоли по ЗН с переходом на хиазму и зрительные тракты.

По данным контрольной МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением после 4 курсов системной и интратекальной ХТ отмечается сокращение размеров опухоли, однако сохраняется инфильтрация ЗН и хиазмы справа.

Решением мультидисциплинарного консилиума онкологов, офтальмологов и нейрохирургов на следующем этапе лечения предложена операция в объеме костно-пластической (височно-орбито-зигоматической) птериональной краниотомии справа с прехиазмальной резекцией правого ЗН и энуклеацией правого глаза с эндопротезированием анофтальмической орбиты.

Протокол операции:

I этап. Костно-пластическая (височно-орбито-зигоматическая) птериональная краниотомия справа с прехиазмальной резекцией ЗН (рис. 5). Положение пациента на операционном столе на спине, голова повернута влево на 60°, фиксирована в скобе Mayfield. Операционное поле трижды обработано раствором кожного антисептика, обклеено стерильными пленками. Выполнен полукружный разрез в правой лобно-височной области. Кровотечение из субдермальных сосудов остановлено при помощи биполярной коагуляции, кожные клипсы на края раны. Кожный лоскут отведен в сторону, фиксирован пружинным крючком. Надкостница рассечена, отсепарирована. Апоневроз височной мышцы рассечен, височная мышца отсепарирована от костей черепа,

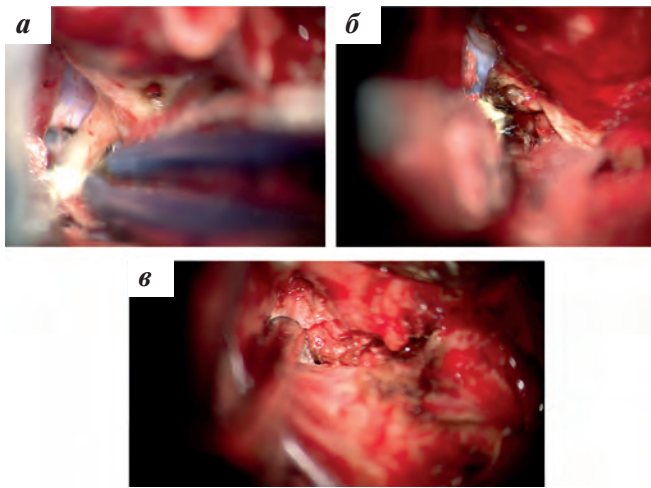


Рис. 5. I этап операции: а – этап прехиазмальной диссекции ЗН; б – прехиазмальная диссекция культи резецированного ЗН; в – вскрытие ТМО интраканальной части ЗН, выведение культи ЗН в орбиту

Fig. 5. Stage I of the operation: а – stage of prechiasmatic dissection of the optic nerve; б – prechiasmatic dissection of the stump of the resected optic nerve; в – opening of the dura mater of the intracanal part of the optic nerve, removal of the optic nerve stump into orbit

отведена в сторону, фиксирована. Выполнена костно-пластическая трепанация в правой лобно-височной области. Далее при помощи костных кусачек удалена часть верхней, латеральной и задней стенки орбиты до канала ЗН. Визуализирована Сильвиева щель, базальная поверхность правой лобной доли и полюс правой височной доли головного мозга. Твердая мозговая оболочка (ТМО) рассечена С-образно, края отведены в стороны, фиксированы. Препарирована Сильвиева щель. Установлен ретрактор, визуализирован правый ЗН. При помощи биполярной коагуляции выполнена прехиазмальная резекция правого ЗН (см. рис. 5а, б), ЗН вывихнут в полость орбиты (см. рис. 5в). Гемостаз. Выполнена пластика ТМО лоскутом жировой клетчатки, ТМО защита герметично. ТМО армирована гемостатической марлей. Костный фрагмент уложен на место, фиксирован узловыми швами. Послойное зашивание мягких тканей. Установлен субгалеальный дренаж, выведен через контрапертуру. Асептическая обработка. Асептическая повязка.

II этап. Операция: энуклеация правого глаза (рис. 6) с эндопротезированием анофтальмической орбиты. Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде ребенок получал антибактериальную и симптоматическую терапию. Швы удалены на 10-е сутки.

По данным гистологического заключения, кроме внутриглазного опухолевого узла (см. рис. 6в) отмечен рост недифференцированной РБ (пригодны к идентификации все клетки опухоли) в ЗН с признаками лечебного патоморфоза III степени. Пригодно к идентификации 5 % опухолевых клеток, расположенных отдельными группами в стекловидном теле. Выявлена опухолевая инвазия хориоидеи и склеры с очагами некроза и кальцинатами без экстрасклерального распространения. Ретроламинарный рост опухоли отмечается на всем протяжении ЗН до края резекции (рис. 7).

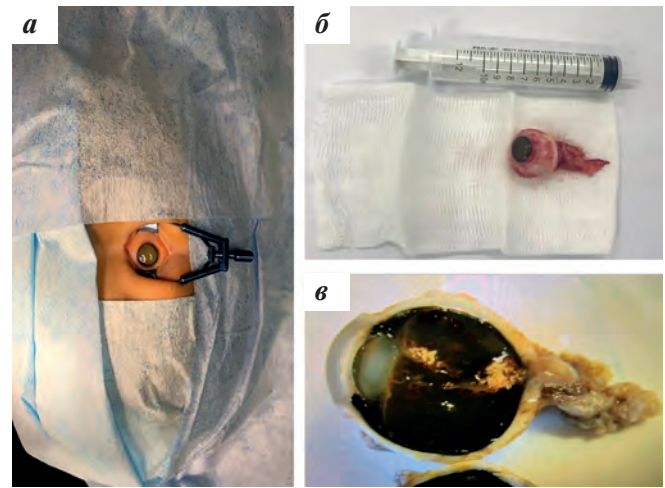


Рис. 6. II этап операции: а – ОД, пораженный опухолью; б – удалены единым блоком ОД размерами 2,2 × 2 × 2 см с фрагментом ЗН длиной 25 мм; в – гистологический макропрепарат ОД на разрезе: плотный серый опухолевый узел размерами 1,8 × 1,6 × 1,4 на сетчатке

Fig. 6. Stage II of the operation: а – OD affected by a tumor; б – removed by a single block of OD measuring 2.2 × 2 × 2 cm with a fragment of the optic nerve 25 mm long; в – histological macro-preparation OD on the incision: dense gray tumor node measuring 1.8 × 1.6 × 1.4 on the retina

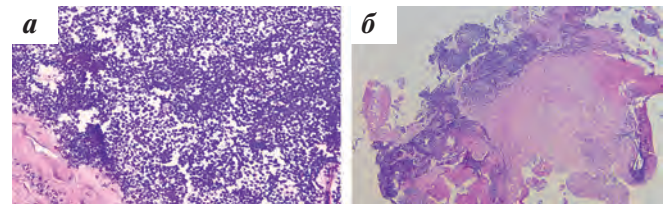


Рис. 7. РБ – биопсийный материал: а – очаг роста остаточной РБ, × 200; б – по краю нерва разрастание мелко-круглоклеточной опухоли (РБ), × 50. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. RB – biopsy material: а – the growth site of residual RB, × 200; б – the proliferation of a small-round cell tumor (RB) along the edge of the nerve, × 50. Stained with hematoxylin and eosin

Далее проведен 5-й курс адьювантной ХТ по прежней схеме с последующей ВДХТ препаратами: циклофосфан в дозе 1500 мг/м² в 1–5-й дни, этопозид в дозе 350 мг/м² в 1–5-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м² в 5-й день с ауто-ТГСК. Лечение перенес с осложнением в виде эпизода тонико-клонических судорог. После ауто-ТГСК кроветворная функция восстановилась к 14-му дню на фоне стандартной сопроводительной терапии. В раннем посттрансплантационном периоде отмечались нейтропенический энтероколит, фебрильная нейтропения и орофарингеальный мукозит как осложнения, связанные с аплазией миелопоэза.

После нормализации показателей периферической крови ребенку проведена брахитерапия (БТ) (рис. 8) на единственный видящий глаз (на вершину опухоли – 144 Гр, на склеру – 720 Гр) в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

На этапе консолидации проведено краниоспинальное облучение (разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 23,4 Гр) и ЛТ на область правой орбиты, хиазмы и на ножку гипофиза

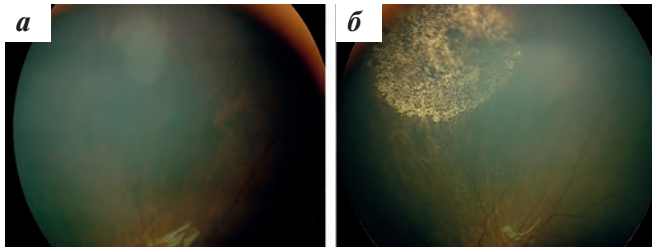


Рис. 8. OS: а – опухоль на крайней периферии глазного дна перед БТ; б – атрофический очаг через 1,5 мес после БТ без признаков активной опухоли

Fig. 8. OS: a – tumor on the extreme periphery of the fundus before brachytherapy; б – atrophic focus 1.5 months after brachytherapy without signs of an active tumor

(РОД – 1,8 Гр, СОД – 54,0 Гр). Распределение изодоз в режиме dose colour watch представлено на рис. 9.

На расположенной ниже блок-схеме (рис. 10) представлен план лечения пациента.

По завершении программного лечения (май 2021 г.) контрольное комплексное обследование проведено через 1 мес после окончания ЛТ. Признаки продолженного роста и метастазирования отсутствовали. МРТ не выявила патологического накопления контрастного препарата правыми и левыми отделами хиазмы, зрительными трактами, левым ЗН. МРТ и спинномозговая пункция выполнялись ежемесячно с 06.2021 по 09.2021.

При обследовании в октябре 2021 г. по данным МРТ с ВК орбит, головного и спинного мозга в правой орбите определяются сферической формы протез и округлой

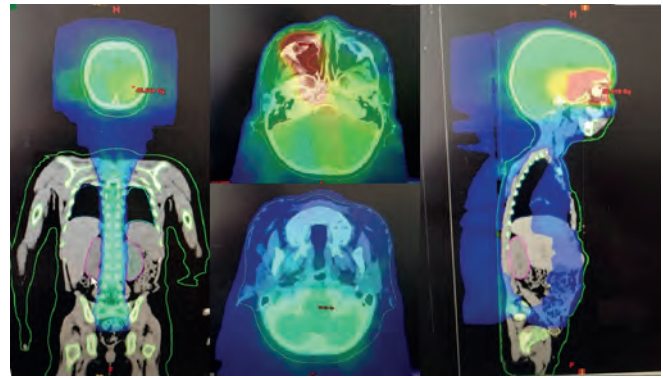


Рис. 9. Распределение изодоз в режиме dose colour watch при кранио-спинальном 3D-CRT конформном облучении бинокулярной РБ с 6 полей (с учетом локальной ЛТ с модуляцией интенсивности области правой орбиты по ходу ЗН, хиазмы и на ножку гипофиза)

Fig. 9. Distribution of isodoses in the dose color watch mode during craniospinal 3D-CRT conformal irradiation of binocular RB with 6 fields (taking into account local radiation therapy with intensity modulation of the right orbit region along the course of the optic nerve, chiasm and pituitary pedicle)

формы имплант (рис. 11а). Правые отделы хиазмы деформированы. Зрительные тракты при настоящем исследовании умеренно асимметричны. После ВК патологического накопления контрастного препарата правыми и левыми отделами хиазмы, зрительными трактами, левым ЗН убедительно не выявлено. В OS – без патологических изменений. Визуализируются множественные участки лептоменингеального метастазирования с инфильтрацией серого вещества (рис. 11б).

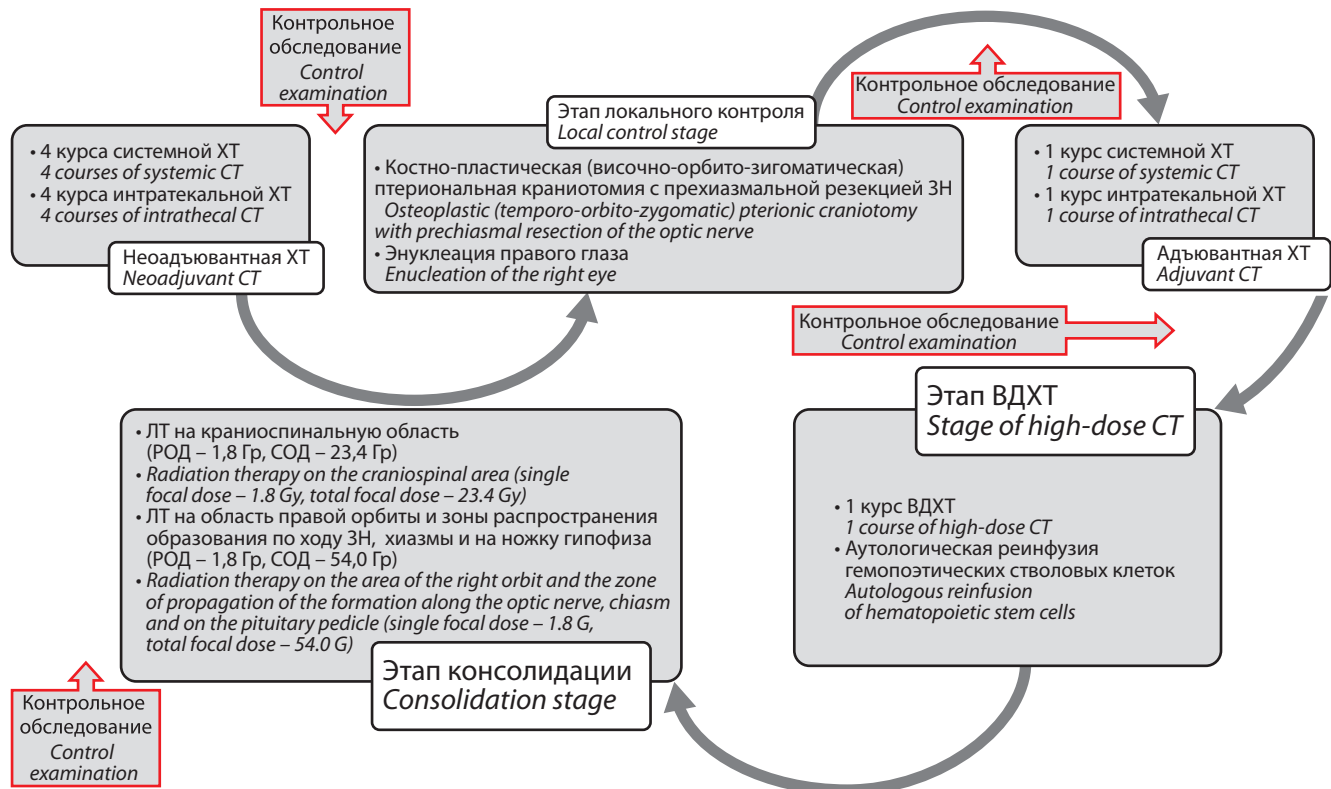


Рис. 10. Блок-схема, демонстрирующая тактику лечения пациента с экстраокулярной РБ с поражением зрительных трактов

Fig. 10. A flowchart demonstrating the tactics of treating a patient with extraocular RB with damage to the visual tracts

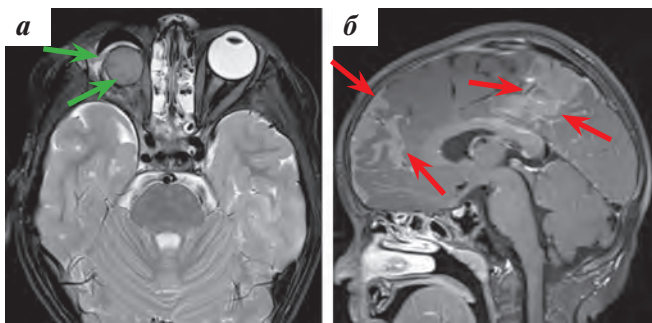


Рис. 11. МРТ с ВК орбит, головного мозга, спинного мозга: а – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани, в правой орбите определяются имплант и протез (указаны стрелками); б – T1-взвешенное изображение после ВК в аксиальной и сагиттальной плоскостях: интенсивное накопление контрастного вещества оболочками головного мозга (указано стрелками)

Fig. 11. MRI with IC of orbits, brain, spinal cord: а – T2-weighted image in the axial plane with suppression of the signal from adipose tissue, the implant and prosthesis are determined in the right orbit (indicated by arrows); б – T1-weighted image after IC in the axial and sagittal planes: intensive accumulation contrast agent by the membranes of the brain (indicated by arrows)

По результатам МРТ с ВК спинного мозга было отмечено неравномерное распределение накопления контрастного вещества по оболочкам спинного мозга и изменение МР-сигнала от шейного отдела спинного мозга, что может служить косвенными признаками метастатических изменений.

По данным УЗИ лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости, компьютерной томографии органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга метастатического поражения не выявлено. Однако при цитологическом исследовании ликвора обнаружены опухолевые клетки (рис. 12).

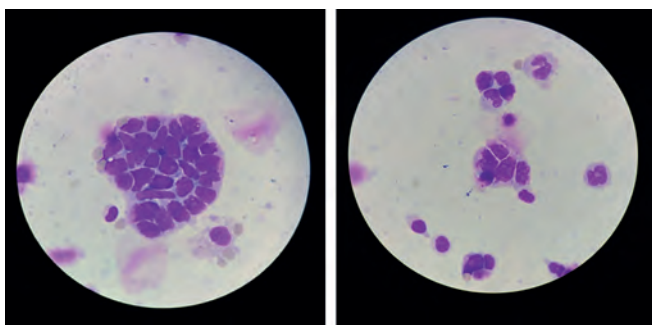


Рис. 12. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости после МР-подтверждения лептоменингеального метастазирования головного и спинного мозга: обнаружены опухолевые клетки негематопоэтической природы, расположенные как разрозненно, так и в виде скопления

Fig. 12. Cytological examination of cerebrospinal fluid after MR-confirmation of leptomeningeal metastasis of the brain and spinal cord: tumor cells of non-hematopoietic nature were found, located both separately and in clusters

На серии реконструированных томосцинтиграмм головного мозга с ^{99m}Tc-пертехнетатом в аксиальной (рис. 13а) и фронтальной (рис. 13б) проекциях определяется неравномерное повышенное распределение радиофармпрепарата (РФП) в правой лобно-височной области (красные стрелки), соответствующее поражение оболочек головного мозга. Менее интенсивное нако-

пление радиоиндикатора отмечается в левой височной (синие стрелки) и затылочной областях, не позволяющее исключить аналогичных изменений. На планарных сцинтиграммах с ^{99m}Tc-фосфотехом в передней (рис. 13ж) и задней (рис. 13з) проекциях явных очагов повышенного накопления РФП не выявлено. Определяется диффузное незначительно повышенное распределение остеотропного РФП в области костей свода черепа справа (синяя стрелка). На момент исследования явных признаков очагового поражения скелета не выявлено. На планарной сцинтиграмме мягких тканей с ^{99m}Tc-технетрилом в передней проекции (рис. 13и) определяется повышенное накопление туморотропного РФП в проекции лобной кости (красная стрелка). Для уточнения локализации очага проведено дообследование в объеме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) головы. На серии реконструированных и совмещенных аксиальных томограмм определяется патологическая гипераккумуляция РФП в левой лобной доле (рис. 13в), (красная стрелка, SUVlbm-1,5) и в правой теменной доле вблизи срединной линии (рис. 13д), (красная стрелка, SUVlbm-0,6). На аксиальных КТ-срезах (рис. 13г, е) отмечаются зоны невыраженного уплотнения до 34 мм (белые стрелки). Дополнительно (рис. 13в, д) отмечается неравномерное повышенное распределение РФП в оболочках головного мозга обоих полушарий (синие стрелки). В других исследованных отделах без явных патологических изменений. Результаты исследования свидетельствуют о наличии активной патологической ткани в указанных отделах головного мозга (метастатическое поражение), а также о поражении оболочек головного мозга.

Дополнительно было принято решение о необходимости позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (рис. 14).

Заключение

РБ – одно из онкологических заболеваний у детей, при котором курабельность достигает 100 %, но при условии доступности необходимой своевременной диагностики и безотлагательного высокотехнологичного лечения. К сожалению, и наш клинический случай подтверждает постулат о крайне неблагоприятном прогнозе заболевания при первичном и вторичном распространении опухоли в головном и спинном мозге. Исследования 2018–2021 гг. не показали эффективных результатов лечения при метастатическом поражении головного и спинного мозга у больных РБ, все пациенты в итоге погибли, средняя продолжительность жизни составила от 1 до 6 мес [19–21].

Такие наблюдения заставляют еще раз задуматься о своевременной диспансеризации, знаниях врачами критических симптомов РБ при первичной диагностике, уменьшении диагностических интервалов в непрофильных клиниках, онкологической настороженности среди педиатров и офтальмологов. Ни один ребенок не должен умирать от курабельного онкологического заболевания!

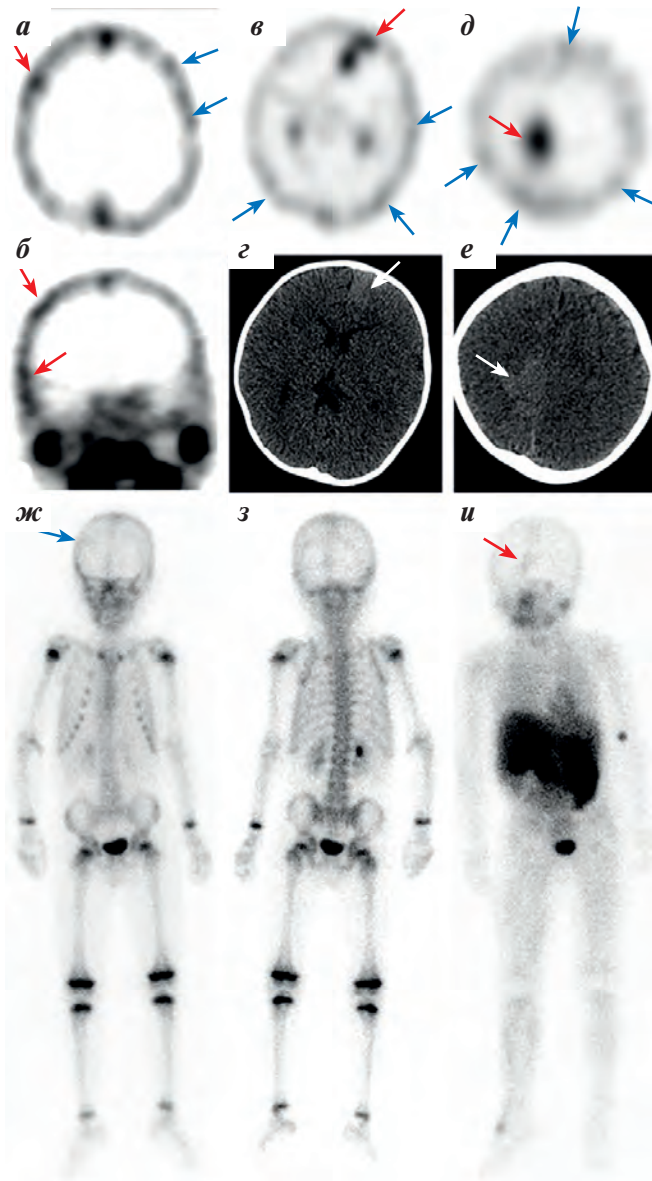


Рис. 13. Томосцинтиграммы головного мозга, костей скелета и мягких тканей с опухолетропным РФП технетрил (описание дано в тексте статьи)

Fig. 13. Tomoscintigrams of the brain, skeletal bones and soft tissues with the tumorotropic radiopharmaceutical technetrit (description given in the text of the article)

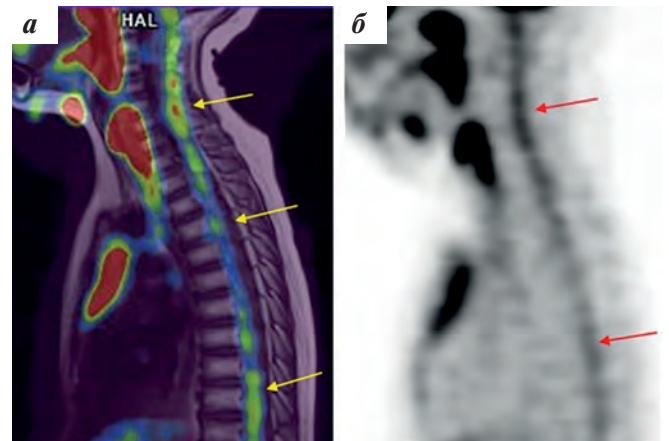


Рис. 14. Результаты ПЭТ/КТ с неравномерным повышенным накоплением ¹⁸F-ФДГ в спинном мозге (указано стрелками)

Fig. 14. Results of PET/CT with unevenly increased accumulation of ¹⁸F-FDG in the spinal cord (indicated by arrows)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ishaq H., Patel B.C. Retinoblastoma. [Updated 2021 Nov 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545276/>.
- Fabian I.D., Stacey A.W., Foster A., Kivelä T.T., Munier F.L., Keren-Froim N., Gomel N., Cassoux N., Sagoo M.S., Reddy M.A., Harby L.A., Zondervan M., Bascaran C., Abdallah E., Abdullahi S.U., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Aghaji A.E., Portabella S.A., Bio A.I.A., Ali A.M., Alia D.B., All-Eriksson C., Almeida A.A., Alsaawi K.M., Antonino R., Astbury N.J., Atsiaya R., Balaguer J., Balwierz W., Barranco H., Popovic M.B., Benmiloud S., Guebessi N.B., Berete R.C., Biddulph S.J., Biewald E.M., Blum S., Bobrova N., Boehme M., Bornfeld N., Bouda G.C., Bouguila H., Boumedane A., Brichard B.G., Capra M.L., Castela G., Català-Mora J., Chantada G.L., Chernodrincka V.S., Chiwangana F.S., Cieslik K., Comsa C., Llano M.G.C., Csóka M., Da Gama I.V., Davidson A., De Potter P., Desjardins L., Dragomir M.D., Du Bruyn M., Kettani A.E., Elbahi A.M., Elgalaly D., Elhaddad A.M., Elhassan M.M.A., Elzembely M.M., Essuman V.A., Evina T.G.A., Fasina O., Fernández-Teijeiro A., Gandiwa M., Aldana D.G., Geel J.A., Gizachew Z., Gregersen P.A., Guedenon K.M., Hadjistilianou T., Hassan S., Hederova S., Hessissen L., Hordofa D.F., Hummlen M., Husakova K., Ida R., Ilic V.R., Jenkinson H., Kabesha T.B.A., Kabore R.L., Kalinaki A., Kapelushnik N., Kardava T., Kemilev P.K., Kepak T., Khotenashvili Z., Klett A., Palet J.E.K.K., Krivaitiene D., Kruger M., Kyara A., Lachmann E.S., Latinović S., Lecuona K., Lukamba R.M., Lumbroso L., Lysytsia L., Maka E., Makan M., Manda C., Begue N.M., Matende I.O., Matua M., Mayet I., Mbumba F.B., Mengesha A.A., Midena E., Mndeme F.G., Mohamedani A.A., Moll A.C., Moreira C., Msina M.S., Msukwa G., Muma K.I., Murgoi G., Musa K.O., Mustak H., Muyen O.M.,

- Naidu G., Naumenko L., Roth P.A.N., Neroev V., Nikitovic M., Nkanga E.D., Nkumbe H., Nyaywa M., Obono-Obiang G., Ogueo N.C., Olechowski A., Oscar A.H., Osei-Bonsu P., Painter S.L., Painsil V., Paiva L., Pappan R., Parrozzani R., Parulekar M., Pawinska-Wasikowska K., Perić S., Philbert R., Pochop P., Polyakov V.G., Pompe M.T., Pons J.J., Raobela L., Renner L.A., Reynders D., Ribadu D., Riheja M.M., Ritter-Sovinz P., Saakyan S., Said A.M., Pacheco S.S.R., Scanlan T.A., Schoeman J., Seregard S., Sherief S.T., Cheikh S.S., Silva S., Sorochynska T., Ssali G., Stathopoulos C., Kranjc B.S., Stones D.K., Svojr K., Sylla F., Tamamyang G., Tandili A., Tateshi B., Theophile T., Traoré F., Tyau-Tyau H., Umar A.B., Urbak S.F., Ushakova T.L., Valeina S., van Hoefen Wijsard M., Veleva-Krasteva N.V., Viksnins M., Wackernagel W., Waddell K., Wade P.D., Nigeria A.H.W., Wime A.D., Dod C.W., Yanga J.M., Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Zein E., Sharabi S., Zhilyaeva K., Ziko O.A., Bowman R. Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma: analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(10):1435–43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316613.
3. Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20.
 4. Янченко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. *Медицина в Кузбассе.* 2015;14(2):4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. *Meditina v Kuzbasse. = Medicine in Kuzbass.* 2015;14(2):4–9. (In Russ.)].
 5. Yanik Ö., Gündüz K., Yavuz K., Taçyıldız N., Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45(6):259–67. doi: 10.4274/tjo.06888.
 6. Chantada G., Doz F., Antoneli C.B., Grundy R., Clare Stannard F.F., Dunkel I.J., Grabowski E., Leal-Leal C., Rodríguez-Galindo C., Schwartzman E., Popovic M.B., Kremens B., Meadows A.T., Zucker J.M. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(6):801–5. doi: 10.1002/pbc.20606.
 7. Chantada G.L., Fandiño A.C., Gutter M.R., Raslawski E.C., Dominguez J.L., Manzitti J., de Dávila M.T., Zubizarreta P., Scopinaro M. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):60–6. doi: 10.1002/pbc.22503.
 8. Chantada G.L., Qaddoumi I., Canturk S., Khetan V., Ma Z., Kimani K., Yeniad B., Sultan I., Sitorus R.S., Tacyildiz N., Abramson D.H. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):341–8. doi: 10.1002/pbc.22843.
 9. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2011;22(2):41–8. [Ushakova T.L. Contemporary 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(2):41–8. (In Russ.)].
 10. Dunkel I.J., Khakoo Y., Kernan N.A., Gershon T., Gilheeny S., Lyden D.C., Wolden S.L., Orjuela M., Gardner S.L., Abramson D.H. Intensive Multimodality Therapy for Patients With Stage 4a Metastatic Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:55–9. doi: 10.1002/pbc.22504.
 11. Leal-Leal C.A., Rivera-Luna R., Flores-Rojo M., Juárez-Echenique J.C., Ordaz J.C., Amador-Zarco J. Survival in extra-orbital metastatic retinoblastoma: treatment results. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(1):39–44. doi: 10.1007/s12094-006-0093-x.
 12. Gündüz K., Müftüoğlu O., Günalp I., Unal E., Taçyıldız N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1558–66. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.039.
 13. Clarissa A., Sutandi N., Fath A.A. Stem-Cell Therapy Following High-Dose Chemotherapy in Advanced Retinoblastoma: A Systematic Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2021;10(4):397–407. doi: 10.1097/APO.0000000000000372.
 14. Dunkel I.J., Chan H.S., Jubran R., Chantada G.L., Goldman S., Chintagumpala M., Khakoo Y., Abramson D.H. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):149–52. doi: 10.1002/pbc.22491.
 15. Chantada G.L., Gutter M.R., Fandiño A.C., Raslawski E.C., de Davila M.T., Vaiani E., Scopinaro M.J. Treatment results in patients with retinoblastoma and invasion to the cut end of the optic nerve. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:218–22. doi: 10.1002/pbc.21735.
 16. Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горбунова Т.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Глеков И.В., Поляков В.Г. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019;6(4):83–92. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-83-92. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorbunova T.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Glekov I.S., Polyakov V.G. Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(4):83–92. (In Russ.)].
 17. Ушакова Т.Л., Тузова Е.А., Шутова А.Д., Горовцова О.В., Гаспарян Т.Г., Бекяшев А.Х., Поляков В.Г. Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(2):50–60. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-50-60. [Ushakova T.L., Tuzova E.A., Shutova A.D., Gorovtsova O.V., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Polyakov V.G. Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):50–60. (In Russ.)].
 18. Rodriguez A., Zugbi S., Requejo F., Deu A., Sampor C., Sgroi M., Bosaleh A., Fandiño A., Schaiquevich P., Chantada G. Combined high-dose intra-arterial and intrathecal chemotherapy for the treatment of a case of extraocular retinoblastoma. *Pediatric Blood Cancer.* 2018;65(12):e27385. doi: 10.1002/pbc.27385.
 19. Hu H., Zhang W., Wang Y., Huang D. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:107. doi: 10.1186/s12886-018-0772-8.
 20. Dunkel I.J., Krailo M.D., Chantada G.L., Banerjee A., Abouelnaga S., Buchsbaum J. Intensive multi-modality therapy for extra-ocular retinoblastoma (RB): A Children's Oncology Group (COG) trial (ARET0321). *J Clin Oncol.* 2017;35(15):10506. doi: 10.1200/JCO.2017.35.
 21. Zhao J., Feng Z., Gallie B.L. Natural History of Untreated Retinoblastoma. *Cancers.* 2021;13:3646. doi: 10.3390/cancers13153646.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2022. Принята в печать: 24.03.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2022. Accepted for publication: 24.03.2022.

Информационное письмо

Уважаемые коллеги, добрый день!

Информируем Вас о наличии опции в лечении инфантильных гемангиом (ИГ).

Препарат зарегистрирован в Российской Федерации 10.11.2015. Регистрационное удостоверение № ЛП-00330. Международное непатентованное наименование – пропранолол. Торговое название – **Гемангиол®**. Форма выпуска препарата: раствор для приема внутрь. Флакон объемом 120 мл, в 1 мл содержится 3,75 мг пропранолола [1]. Показания к применению: пролиферирующая ИГ, требующая системной терапии.

ИГ – наиболее распространенные опухоли детского возраста с частотой встречаемости около **10–12 %** с преимущественным поражением детей женского пола. У недоношенных детей с массой тела менее 1000 г частота встречаемости составляет **22–30 %**. Большинство ИГ появляются в первые 4 недели жизни и характеризуются быстрым ростом: увеличение объема опухоли в 2–3 раза за 1–2 нед. Около 10 % образований требуют медицинского вмешательства [2, 3]. Сосудистые поражения приводят к косметическим дефектам, вызывают функциональные нарушения дыхания, глотания, жевания, зрения, слуха, ведут к инвалидизации пациентов [4–7].

Гемангиол® – единственный препарат, одобренный Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения детей с пролиферирующей ИГ, требующей системной терапии [5, 8, 9]. Другие препараты, содержащие пропранолол, зарегистрированы только по кардиологическим показаниям и имеют детский возраст в противопоказаниях [8]. Применение Гемангиола® позволяет **безоперационно** лечить ИГ у детей грудного возраста. Гемангиол® был признан в мире средством **первого выбора** в терапии обструктивных и изъязвляющихся ИГ при отсутствии противопоказаний к β-блокаторам [5, 10, 11]. В клиническом исследовании эффективности и безопасности

применения Гемангиола® с участием 460 пациентов **60 %** пациентов в группе Гемангиола® достигли **полной или почти полной** регрессии гемангиомы против 4 % в группе плацебо ($p < 0,0001$). Улучшение через **5 нед** отметили **88 %** пациентов в группе Гемангиола® [12]. Гемангиол® обладает благоприятным профилем безопасности [13, 14]. В метаанализе 85 статей отмечается, что у 56 % пациентов **не зарегистрированы осложнения** [3, 5]. Терапевтическая доза Гемангиола® составляет 3 мг/кг/сут. Лечение необходимо проводить после консультации и обследования у врача-кардиолога, доза подбирается в условиях лечебного учреждения, далее терапия продолжается в амбулаторных условиях [15].

В 2021 г. разработан и передан в Министерство здравоохранения России проект федеральных рекомендаций по лечению ИГ.

Согласно решению Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, Гемангиол рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП с 2023 г. (данное решение вступит в силу после утверждения изменения в Распоряжении Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р, Приложение № 1), что расширит доступность данного лекарственного препарата по Программе Государственных гарантий на 2023 г.: даст возможность его включения в перечни региональных программ льготного лекарственного обеспечения каждого региона Российской Федерации и назначения в плановом порядке согласно инструкции по применению лекарственного препарата пропранолол (раствор для приема внутрь) в условиях оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ИГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Регистрационное удостоверение препарата Гемангиол № ЛП-003301 от 10.11.2015.
2. Котлукова Н.П. и др. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий)//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – №. 6.
3. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., Bauman N.M., Chiu Y.E. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013; 131(1): 128–40. doi: 10.1542/peds.2012-1691. 4
4. Heyer G.L. PHACE(S) syndrome. Handb. Clin. Neurol. 2015; 132: 169–83. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00012-3.
5. Шептий О.В., Круглова Л.С. Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – №. 3.
6. Holland K.E., Drolet B.A. Approach to the patient with an infantile hemangioma. Dermatol. Clin. 2013; 31(2): 289–301.
7. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. Pediatrics. 2013; 131(1): 99–108.
8. grls.rosminzdrav.ru данные от 06.02.2020.
9. <https://www.hemangeol.com/parent/> данные от 06.02.2020.
10. Hogeling M., Adams S., Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics. 2011;128(2):e259–66.
11. Georgountzou A., Karavitakis E., Klimentopoulou A., Xaidara A., Kakourou T. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre.
12. Data on file Pierre Fabre Pharmaceuticals inc.2014 <https://www.hemangeol.com/parent/> данные от 06.02.2020.
13. Marqueling A.L., Oza V., Frieden I.J., Puttgen K.B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systemic review. Pediatr. Dermatol. 2013;30(2):182–91.
14. Admani S., Feldstein S., Gonzalez E.M., Friedlander S.F. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2014;7(7):37–45.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол, ЛП- 003301-101115.

Новые возможности лечения спектра синдромов избыточного роста (PROS)

Глубокоуважаемые коллеги!

Национальное общество детских гематологов и онкологов, Российская ассоциация детских хирургов, Ассоциация медицинских генетиков России информируют вас о появлении новых возможностей лечения PROS.

До недавнего времени PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum) – спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена *PIK3CA*, оставался вне зоны внимания профессионального сообщества, так как постановка диагноза не вела к проведению специфического лечения. Однако сейчас подтверждение этого диагноза и выявление вызывающей его мутации гена *PIK3CA* открывают возможности для применения высокоэффективной таргетной лекарственной терапии, направленной на блокаду белка PI3K, который активируется в результате этой мутации. Таким образом, выявляя подобных больных, сегодня вы можете дать им шанс на получение терапии, значимо изменяющей их судьбу.

Спектр PROS включает сосудистые мальформации, липоматозы и другие многочисленные пороки развития, вызванные соматическими мутациями в гене *PIK3CA*. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др. Однако для упрощения диагностики PROS разработаны критерии, позволяющие облегчить выявление пациентов, требующих дальнейшего молекулярного тестирования для назначения специфической таргетной терапии.

На молекулярное исследование могут быть направлены парафиновые блоки пациентов с врожденным очаговым разрастанием тканей и наличием группы симптомов А или В:



Рис. 2. Пациент с PROS до начала лечения (а) и через 6 мес (б) терапии алпелисибом (50 мг/сут). Источник: Fontelles G.G., Pastor J.P., Moreillo C.G. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the PIK3CA-related overgrowth syndrome spectrum. *Br J Clin Pharmacol.* 2022. doi: 10.1111/bcp.15270. Алпелисиб не зарегистрирован в Российской Федерации для лечения PROS

А) 2 и более из следующих симптомов: разрастание жировой, мышечной, нервной или костной тканей; сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, артериовенозные, лимфатические); эпидермальный невус;

В) хотя бы 1 из следующих симптомов: макродактилия; разрастание тканей конечностей; разрастание тканей в абдоминальной области; разрастание жировой ткани туловища; крупные сосудистые мальфор-

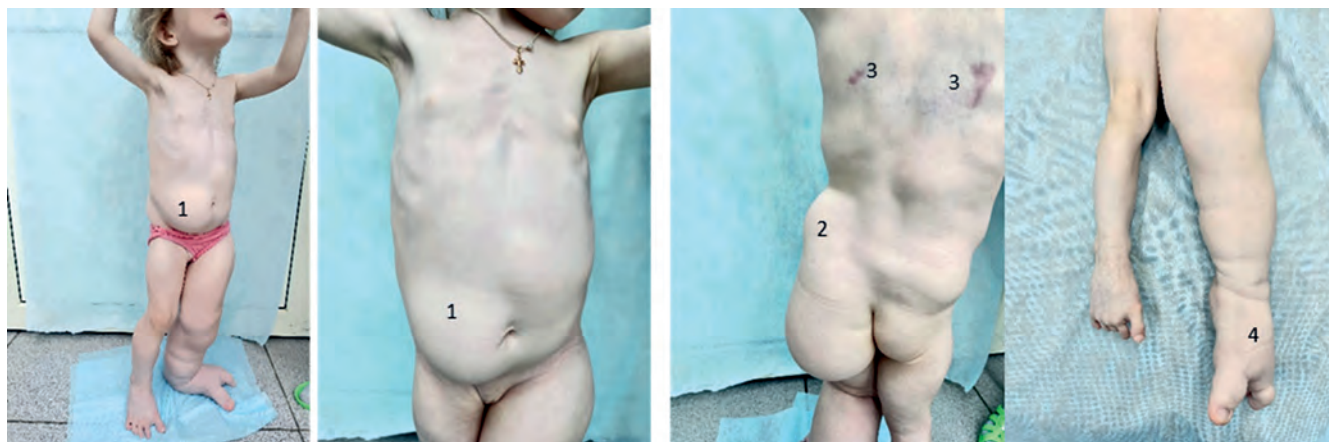


Рис. 1. Пациентка с PROS: 1, 2 – обширные липомы туловища, ягодичной области; 3 – капиллярная мальформация спины; 4 – парциальный гигантизм левой нижней конечности. Фото из личного архива Р.А. Хагурова – к.м.н., врача-детского хирурга отделения микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова. Согласие законных представителей пациента на использование фото получено

мации; гемимегалэнцефалия или диспластическая мегалэнцефалия, или фокальная кортикальная дисплазия; эпидермальный невус.

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей в Москве проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», в Санкт-Петербурге – на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по e-mail: semenova@med-gen.ru к врачу-генетику Семеновой Наталии Александровне. Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан Российской Федерации проводятся бесплатно.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в Санкт-Петербурге необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по телефону: +7 (812) 439-95-28 или по e-mail: mol.oncology@gmail.com и согласовать время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра. Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории России.

Определение мутации проводится методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) на материале замороженного биоптата или тканевого блока из очага избыточного роста.

Для консультации, проведения диагностики и лечения пациенты с подозрением на PROS могут быть направлены в любой из следующих центров:

1. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По предварительной записи через регистратуру консультативного отделения по телефону: +7 (495) 287-65-70 можно записаться к врачу-детскому онкологу Мареевой Юлии Михайловне. Консультация возможна в рамках ОМС (направление по форме 057у). Также документы пациента (включая визуализацию в формате DICOM) можно направить по e-mail: info.archive@fnkc.ru с комментарием в теме письма «Для Мареевой Ю.М.» или по защищенному каналу связи в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения телемедицинской консультации.

2. НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Научно-консультативное отделение, прием врача-детского онколога Сардаловой Селимы Алхазуровны осуществляется в день обращения, без предварительной записи. Можно также направить документы по e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru, с комментарием в теме письма: «Для Сулеймановой Амины Магомедовны» или «Для Сагояна Гарика Барисовича».

3. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Запись на консультацию в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения к Поляеву Юрию Александровичу или к Гарбузову Роману Вячеславовичу по телефону: +7 (495) 936-90-25.

4. В отделении микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова также готовы принять таких пациентов на консультацию и лечение. Запись на консультацию к доктору Хагурову Руслану Аслановичу через регистратуру по телефону: +7 (499) 254-10-10 либо через сайт больницы: filatovmos.ru.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», посвященной 25-летию государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», которая состоится 20–21 октября 2022 года. Формат проведения: гибридный (online и offline).

Основные направления конференции

- Эпидемиология злокачественных новообразований у детей и подростков. Организация регистрации и мониторинга злокачественных новообразований у детей.
- Современные подходы к морфологической и молекулярно-генетической диагностике, стратификации и лечению пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами.
- Разработка и внедрение инновационных направлений иммунотерапии в детской онкологии и гематологии.
- Мультидисциплинарные взаимодействия в педиатрии. Клиническая иммунология, онкология, гематология, эндокринология, гастроэнтерология, ревматология, пульмонология и др.
- Реабилитация пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами.
- Управление качеством оказания медицинской помощи и медицинская аккредитация.
- Взаимодействие с общественными объединениями пациентов с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями.

Срок подачи статей, заявок и докладов для участия — до **15 августа 2022 года**.

Правила подачи заявок, статей и названия докладов размещены на сайте oncology.by.

Организационный комитет: тел: +375 (17) 287-10-59, e-mail: edu@oncology.by.

Материалы конференции (статьи) будут опубликованы в журналах:

Восточная Европа. Гематология и трансфузиология.

Восточная Европа. Лабораторная диагностика.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Шрифт: Times New Roman, размер шрифта — 12 pt, положение на странице — по ширине текста.

Отступы с каждой стороны страницы — 2 см.

Междустрочный интервал — 1,15 pt.

Интервал между абзацами «Перед» — нет, «После» — «Авто».

Отступ «Первой строки» — 1,25.

Текст: одна колонка на странице.

УДК

Фамилия и инициалы (после фамилии) на русском и английском языках.

Официальное название организации, включая город, страну на русском и английском языках.

Название статьи (на русском и английском языках).

Аннотация 1000–2000 знаков с пробелами. Содержит разделы: цель, методы, результаты, заключение.

Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем не менее 1000 знаков с пробелами.

Ключевые слова: 5–7 слов по теме статьи.

Конфликт интересов.

Текст статьи. Структура: введение, методы, результаты, обсуждение.

Рисунки. Рисунки нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если рисунок в тексте один, то он не нумеруется. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи, включающие порядковый

номер рисунка и его название. Точка после подрисуночной подписи не ставится. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык. Перевод подрисуночной подписи следует располагать после подрисуночной подписи на русском языке.

Таблицы. Таблицы должны быть пригодны для редактирования, не отсканированные и не в виде фото/рисунков. Таблицы нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если таблица в тексте одна, то она не нумеруется. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык. Точка после заголовка таблицы не ставится. Перевод заголовка таблицы следует располагать после заголовка таблицы на русском языке.

Скриншоты и фотографии. Фотографии, скриншоты и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов форматов: *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

Список литературы. В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц. В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов. Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (In Russian). Название журнала и название монографий и сборников выделяется курсивом. Между фамилией автора и инициалами запятая не ставится, после инициалов ставятся точки.

Примеры оформления:

Ссылки на статьи из иностранных источников:

Bruserud O., Oftedal B.E., Landegren N. et al. (2016) A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no 8, pp. 2975–2983.

Ссылки на монографии на иностранном языке:

1Фамилия И.О., 2Фамилия И.О. Год издания. Название книги. Номер переиздания. Город: Издательство.

Rivkin V.L., Bronshtejn A.S., Fain S.N. (2001) *Coloproctology Guide*. Moscow: Medicinskaja praktika. (In Russian)

Глава из монографии или сборника:

1Фамилия И.О. 1Название. В: 2Фамилия И.О., редактор. Год издания. Название. Номер переиздания. Город: Издательство.

Ortonne J. (2008). *Vitiligo and other disorders of Hypopigmentation*. Bologna J., Jorizzo J., Rapini R., editors. *Dermatology*. 2nd. Spain: Elsevier.

Оформление переводных ссылок на статью и монографию:

Авторы (транслитерация). [Перевод заглавия статьи на английский язык в квадратных скобках]. Выходные данные с обозначением на английском языке или только цифровые. Указание на язык статьи (In Russian).

1Familia I.O., 2Familia I.O. (Год) [Перевод названия статьи]. Транслитерация названия журнала = Официальное название на английском языке. Том (Номер):00-00. DOI: 0000-0000 (In Russian).

Ссылки на интернет-ресурсы:

1. Global report on PSORIASIS. World Health Organization 2016. P. 44. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

2. Sondik E.J., Madans J.H. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision. Division of Vital Statistics. WHO. 2011. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf. (accessed 12 September 2020).

Ссылки на диссертации:

Naumenko L. (2006) *Organ-preserving treatment of patients with choroidal melanoma T1- 2N0M0 using β -ophthalmic applicators with 106Ru + 106Rh isotopes (PhD Thesis)*, Moscow, 112 p. (in Russian).

В конце статьи необходимо указать: Сведения об авторах. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность каждого автора. E-mail и телефон ответственного автора.

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Приглашаем вас принять участие в работе XVI международного симпозиума памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», который состоится 15–17 сентября 2022 года в г. Санкт-Петербурге.

Симпозиум пройдет в комбинированном формате. Документация по научному Симпозиуму представ-

лена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрация и подача тезисов/постеров будет проходить с 15 июня по 31 августа 2022 года.

Более подробная информация представлена на сайте Фонда развития трансплантации костного мозга: <https://fdbmt.com/>.

26 июля свой юбилей отметил Алексей Александрович Масчан

26 июля свой Юбилей отметил Алексей Александрович Масчан — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Его стаж работы — это более 30 лет верного служения детям. При непосредственном участии Алексея Александровича в нашей стране кардинально изменилась ситуация с лечением различных заболеваний крови у детей: если в начале его врачебного пути выживало только 7 детей из 100, то сегодня их число достигает 90–95.

Редакция РЖДГО от всей души поздравляет Алексея Александровича с Юбилеем и выражает признательность за его самоотверженный труд! Желаем ему новых достижений в профессии, успехов во всех начинаниях, реализации намеченных планов и новых идей, талантливых учеников, нескончаемых энергии и позитива и, конечно же, здоровья и благополучия!



Научно-образовательные семинары «Дальние регионы»

В марте—июне 2022 г. состоялись ставшие доброй традицией научно-образовательные семинары по программе «Дальние регионы». Мы побывали:

23 марта — Кабардино-Балкарская Республика (г. Нальчик);

24—25 марта — Республика Северная Осетия—Алания (г. Владикавказ);

28 марта — Республика Ингушетия (г. Магас);

14—15 апреля — Ставропольский край (г. Ставрополь);

30—31 мая — Новосибирская область (г. Новосибирск);

21—22 июня — Омская область (г. Омск).

В рамках семинаров ведущие специалисты НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и других учреждений выступили с докладами и провели мастер-классы. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров. Благодарим БФ «Подари жизнь» за помощь в организации семинаров.



Владикавказ
Vladikavkaz



Ставрополь
Stavropol



Новосибирск
Novosibirsk



Омск
Omsk

Поволжский онкологический форум

12—14 мая 2022 г. в Казани состоялся Поволжский онкологический форум, в рамках которого прошла сессия по детской онкологии. Были заслушаны доклады специалистов из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рогачева, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, клиник субъектов РФ. Традиционно с докладами выступили хозяева Форума — детские онкологи-гематологи Татарстана.

Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей

20—21 мая 2022 г. в Санкт-Петербурге на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой состоялась конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей», которая

собрала ведущих специалистов Северо-Западного федерального округа и всей России. В рамках конференции состоялись лекции, мастер-классы с элементами «живой хирургии».

Кооперированные исследования в области детской гематологии и онкологии

1–4 июня 2022 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрий Рогачева состоялась конференция «Кооперированные исследования в области детской гематологии и онкологии», в которой приняли участие представители федеральных центров и кли-

ник субъектов Российской Федерации. Обсуждались кооперированные исследования в области острого лимфобластного и миелоидного лейкозов и лимфом, опухолей центральной нервной системы и других заболеваний.

Школа по вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: фокус на лечение осложнений

15–16 июня 2022 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой состоялась Школа с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии

осложнений». В рамках насыщенных 2 дней мероприятия выступили ведущие эксперты в обозначенной теме. В рамках Школы состоялся как разбор клинических случаев, так и лекции, мастер-классы.

Детская онкохирургия на Енисее

23–25 июня 2022 г. в Красноярске состоялась конференция «Детская онкохирургия на Енисее», в которой приняли участие ведущие специалисты из России. В рамках конференции прозвучали докла-

ды из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, федеральных центров и клиник субъектов Российской Федерации.

Онкологический форум «Белые ночи»

27 июня – 3 июля в Санкт-Петербурге состоялась VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». Акцентом детских сессий на Форуме стала нейроонкология. Представители ведущих Центров в данной области пред-

ставили доклады по диагностике, оперативному и лекарственному лечению опухолей центральной нервной системы, радиотерапии данной группы пациентов.

II Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (с международным участием)

Глубокоуважаемые коллеги!

2–3 сентября 2022 г. состоится II Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (ОП), которая организована Национальным обществом детских гематологов и онкологов (НОДГО), Российским обществом детских онкологов (РОДО), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и другими центрами в области детской онкологии и гематологии России. В мероприятии примут участие ведущие специалисты в области диагностики и лечения ОП у детей.

В I Школе, состоявшейся в 2021 г., принял участие 41 лектор. За 3 рабочих дня Школы число участников составило 145 человек из 53 субъектов России и 6 стран СНГ.

Во время Школы будут обсуждаться подходы к ранней диагностике и современному лечению

ОП, значение визуализационных обследований для диагностики ОП, референс-диагностика материала и планирование раннего локального контроля в условиях федеральных центров, подходы к хирургическому лечению ОП, а также значимость молекулярно-генетических исследований при ОП. Будут обсуждаться проблемы в диагностике и лечении ОП у детей в России.

Место проведения мероприятия:

1. Очно: новый корпус НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, ул. Каширское шоссе, д. 23, корп. 1 «В»).

2. Онлайн: на сайте www.1med.tv.

Срок подачи названия докладов для участия – до 15.08.2022 на электронный адрес: info@nodgo.org.

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 подрисуночными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;
- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСты, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;
- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;
- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;
- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];
- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большому 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.



Swixx BioPharma

Современные препараты доступны для всех

ООО «Свикс Биофарма»

125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул.,
д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

Тел. +7 495 229 06 61

russia.info@swixxbiopharma.com

PROS

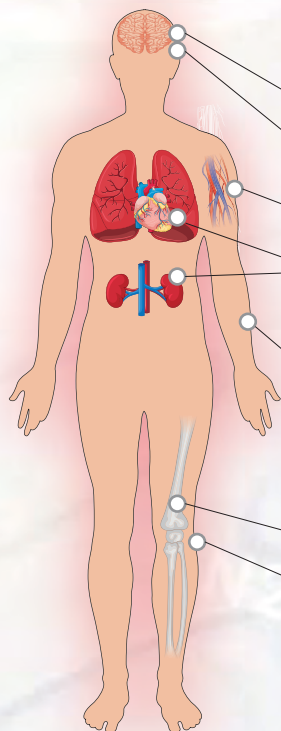
(PIK3CA related overgrowth spectrum)

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

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

Симптомы PROS¹

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



Осложнения PROS²

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

Диагностика PROS

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

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

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

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

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

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

ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70. Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru 439297/ONCO/Adv A4-5/04.22/1