

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

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

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

**4'** **2023**  
TOM/VOL. 10

Издаётся с 2014 года

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of  
Pediatric Hematology and Oncology

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

**В НОМЕРЕ:**

**Оригинальные исследования**  
Original studies

**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

# Тепадина

ТИОТЕПА

ADIENNE  
PHARMA & BIOTECH



Тепадина представляет собой алкилирующее соединение, воздействующее на поперечные связи ДНК, что подавляет репликацию ДНК и пролиферацию клеток<sup>1</sup>.

Свойства препарата Тепадина:

- Противоопухолевое/Цитотоксическое
- Миелоаблативное
- Иммуносупрессивное
- Значительное проникновение в ЦНС
- Низкая экстрагематологическая токсичность
- Может назначаться детям и пожилым пациентам
- Широкий спектр показаний при гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях
- Сочетаемость с препаратами подготовительной терапии и/или тотальным облучением тела

**Тепадина – оригинальный препарат тиотепа, одобренный в США и Европе, с более чем 20-летним опытом использования в качестве подготовительной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.**

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Тепадина. Торговое наименование:** Тепадина. **Группировочное наименование:** Тиотепа. **Фармако-терапевтическая группа:** противоопухолевое средство – алкилирующее соединение. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** препарат Тепадина показан в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами: в качестве подготовительной терапии при гематологических заболеваниях у взрослых и детей перед аллогенной и аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с или без облучения всего организма; для лечения солидных опухолей у взрослых и детей в составе комплексной комбинированной терапии высокими дозами химиотерапевтических препаратов, поддерживающихся трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно. Продолжительность внутривенного вливания должна составлять 2–4 часа. Приготовленный раствор вводится в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер. Раствор должен вводиться пациентам с использованием системы для переливания растворов с диаметром фильтра 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Доза препарата зависит от возраста пациента, вида трансплантации, заболевания. **Побочное действие.** Очень часто: повышение предрасположенности к инфекции, сепсис, лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения, острая реакция «трансплантант против хозяина», хроническая реакция «трансплантант против хозяина», анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, изменения психического состояния, спутанное сознание, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия, конъюнктивит, нарушение слуха, ототоксичность, шум в ушах, аритмия, лимфатический отек, артериальная гипертензия, идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение, тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, энтерит, колит, веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха, сыпь, прурит, алопеция, боли в спине, миалгия, артралгия, геморрагический цистит; частые – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия. **Регистрационный номер ЛП-001134.** Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Тепадина\_МОД\_RU\_V1.0 03.05.2023.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тепадина.



Больше информации на сайте  
[www.nanolek.ru](http://www.nanolek.ru)

127055, Россия, г. Москва,  
ул. Бутырский Вал, дом 68/70, стр. 1,  
этаж 2, пом. 1, ком. 23–37.  
Тел.: +7 (495) 648-26-87. [www.nanolek.ru](http://www.nanolek.ru)



**НАНОЛЕК**



Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

**4' 2023**

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГО)

**2014**

создание журнала

**2015**

регистрация в CrossRef,  
идентификатор DOI

**2015**

регистрация в РИНЦ

**2017**

включен в Перечень ВАК

**2020**

включен в базу данных  
Scopus

**Science Index**

ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEX 8,3

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

**Сагоян Гарик Барисович**, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.  
© РОО НОДГО, 2023  
© ООО «Графика», 2023

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

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

**Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина**  
E-mail: [tvk@nodgo.org](mailto:tvk@nodgo.org)  
**Дизайн Я.В. Свирикина**  
**Корректор В.Д. Морозова**  
**Подписка на журнал**  
E-mail: [podpiska@nodgo.org](mailto:podpiska@nodgo.org)

Российский журнал детской гематологии и онкологии.  
2023. Том 10. № 4. 1—86.

Отпечатано при спонсорской поддержке  
в типографии ООО «Графика».  
Тираж 1000 экз.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Белогурова Маргарита Борисовна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный научный сотрудник Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

**Казарян Гузель Рафаиловна**, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Виллих Норман**, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC  
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

**4' 2023**

# RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY  
AND ONCOLOGY

**2014**

journal creation

**2015**

registration in CrossRef,  
DOI

**2015**

registration in the RSCI

**2017**

included in the List of the  
Higher Attestation Commission

**2020**

included in the database  
Scopus

**Science Index**

ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEX 8,3

Journal registered in the Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Communication, Information  
Technology and Mass Communications  
(Roskomnadzor)

ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014

© NSPHO, 2023

© JSC "Graphica", 2023

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

**Manuscripts should be presented to:**

5 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055

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

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

E-mail: [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org)

## CHIEF EDITOR

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

## DEPUTY CHIEF EDITOR

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

## EXECUTIVE SECRETARIES

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

**Sagoyan Garik B.**, *Pediatric Oncologist* Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)

### Founder:

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

### Publisher:

JSC "Graphica",  
5 Novolensnaya 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](mailto:vak@nodgo.org)

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

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology  
2023. Vol. 10. № 4. 1—86.  
Printed with sponsorship  
in JSC "Graphica".  
Circulation: 1,000 copies

## EDITORIAL BOARD

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

**Belogurova Margarita B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov, Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albreht of the Ministry of Labour and Social Protection of Russia, Chief Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

**Kazaryan Gouzel R.**, Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)

**Kachanov Denis Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## FOREIGN EDITORS

**Willich Norman**, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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

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

**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)

# LUMILIGHT — НОВАЯ АВТОНОМНАЯ СИСТЕМА ФОТОФЕРЕЗА



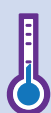
< 95% апоптоза через 72 часа



Среднее время обработки - 15 минут



Автоматическое считывание НСТ  
в режиме реального времени



Оснащен полным набором датчиков  
(НСТ, давления, температуры,  
утечки, излучения УФ-А, состояния  
светодиодов).



Переносная настольная система



Для пациентов с низким  
и нормальным весом



**ДОСТУПЕН ДЛЯ ЗАКАЗА.**



**КЛИНИЧЕСКИ  
ЭФФЕКТИВЕН**



8 (800) 101 10 04  
[www.meddentex.ru](http://www.meddentex.ru)

МОСКВА  
125284,  
Хорошевское шоссе,  
д. 12, корп. 1, 3-й этаж  
[info@dentex.ru](mailto:info@dentex.ru)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
191123,  
ул. Радищева, д. 39,  
литер Д, оф. 306  
[spb@dentex.ru](mailto:spb@dentex.ru)

КРАСНОДАР  
350049,  
ул. Бабушкина,  
д. 179/1, 1-й этаж  
[krasnodar@dentex.ru](mailto:krasnodar@dentex.ru)

САМАРА  
443093,  
ул. Маги,  
д. 10А, оф. 114  
[samara@dentex.ru](mailto:samara@dentex.ru)

КАЗАНЬ  
420124,  
ул. Меридианная,  
26А, оф. 16-17А  
[kazan@dentex.ru](mailto:kazan@dentex.ru)

ЕКАТЕРИНБУРГ  
620144,  
ул. Шейнкмана,  
д. 119  
[ekb@dentex.ru](mailto:ekb@dentex.ru)

КРАСНОЯРСК  
660064,  
ул. Регатная,  
д. 4, пом. 323  
[krsk@dentex.ru](mailto:krsk@dentex.ru)

# HLA-KMR

Для определения потери гетерозиготности HLA

## Особенности наборов

- Набор HLA-KMR Core kit основан на 10 уникальных маркерах к наиболее распространенным аллелям локусов HLA-A, -C и -DPB1
- Для детекции выбраны те аллели, которые чаще всего не совпадают у доноров и реципиентов при гаплоидентичных и неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток
- С помощью набора можно подобрать информативный маркер (т.е. такой, который присутствует у реципиента, но не у донора) для 70,3% гаплоидентичных и 66,4% неродственных пар донор-реципиент (данные для европейской популяции)
- Рабочий процесс основан на протоколе для наборов KMRtype и KMRtrack. Анализ результатов производится с использованием софта KMRengine

## Рабочий процесс

### Выбор информативных маркеров

Подбор предположительных информативных маркеров на основе генотипов донора и реципиента

ПЦР для подтверждения положительности выбранного маркера у реципиента и отрицательности у донора

Анализ результата ПЦР в KMRengine. Выбор информативных маркеров для мониторинга

### Мониторинг химеризма по наличию HLA-аллелей

ПЦР с информативными маркерами

Анализ результата ПЦР в KMRengine

### Информация для заказа\*

|                                |                  |                           |
|--------------------------------|------------------|---------------------------|
| Базовый набор HLA-KMR Core kit | HLA-A, -C, -DPB1 | 8344152                   |
| HLA-A                          | 5 маркеров       | 8344342-501 / 8344342-506 |
| HLA-C                          | 2 маркера        | 8344342-511 / 8344342-512 |
| HLA-DPB1                       | 3 маркера        | 8344342-520 / 8344342-522 |

\* Наборы не предназначены для использования в медицинских целях



phs Фармстандарт

<http://pharmstd.ru>



**ГЛЯДЯ В БУДУЩЕЕ,  
СОЗДАЕМ НАСТОЯЩЕЕ**

## ОТ РЕДАКЦИИ

12

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Опыт применения <i>BRAF</i> -ингибиторов в режиме монотерапии и в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином у детей с различными формами гистиоцитоза из клеток Лангерганса<br><i>Е.А. Бурцев, Д.А. Евсеев, И.Р. Газиев, Л.Л. Лебедева, Д.А. Скобеев, Д.С. Осипова, Г.О. Бронин, М.А. Масчан</i> | 13 |
| Молекулярно-генетические методы оценки потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами<br><i>И.М. Бархатов, Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, Н.Е. Иванова, О.С. Елифановская, Ю.Г. Семенко, Б.И. Смирнов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская</i>     | 25 |
| Пилотное клиническое исследование ДНК-вакцинации против нейробластомы: дизайн исследования и промежуточные результаты<br><i>И.В. Пролесковская, А.Н. Мелешко, Е.П. Вашкевич, Н.Е. Конопля</i>                                                                                                                           | 34 |
| Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток фиброаденомами молочных желез<br><i>С.Н. Михайлова, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина, Т.Т. Валиев, Д.Б. Хестанов, С.Р. Варфоломеева</i>                                                                                                                        | 44 |

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Семейный <i>DICER1</i> -синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев<br><i>Н.В. Иванова, Е.Е. Зеленова, В.Г. Поляков, А.Ю. Лозовая, В.В. Семенова, В.М. Козлова, В.А. Королев, Т.Л. Ушакова, Т.Р. Панферова, Н.А. Козлов, А.С. Бидуля, С.Н. Михайлова, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева</i> | 49 |
| Осложнения после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции у 14-летней девочки с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы<br><i>Ю.Ю. Соколов, Д.П. Ананьев, А.М. Ефременков, Е.Н. Солодинина, О.В. Мелехина, А.П. Зыкин, Р.А. Ахматов</i>                                                  | 61 |

## РЕЗОЛЮЦИИ

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Резолюция Совета экспертов<br>«Эволюция взглядов на иммунотерапию нейробластомы высокого риска»                                                                                                                                                                 | 69 |
| IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Резолюция по результатам сателлитного симпозиума «Тепадина в онкогематологии: забытые возможности и новые горизонты» | 72 |

## НАША ИСТОРИЯ

«Великих людей питает труд»

76

## НАШИ ЮБИЛЕИ

Юбилей Л.С. Зубаровской

79

## НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

II ежегодная конференция «Чтения памяти профессора Б.А. Колыгина»

80

II Школа по диагностике и лечению детей с ретинобластомой

80

I Школа по детской дерматоонкологии

80

III мультицентровая встреча «Российской группы BFM»

80

IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023»

80

Награды врачам детским онкологам-гематологам

81

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

81

I Школа по опухолям головы и шеи

81

Победители премии «За верность профессии – 2023»

82

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

86

## OUR HISTORY

12

## ORIGINAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>The use of <i>BRAF</i>-inhibitors as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside and 2-chloro-2'-deoxyadenosine in pediatric patients with different forms of Langerhans cell histiocytosis</b> | <b>13</b> |
| <i>E.A. Burtsev, D.A. Evseev, I.R. Gaziev, L.L. Lebedeva, D.A. Skobeev, D.S. Osipova, G.O. Bronin, M.A. Maschan</i>                                                                                             |           |
| <b>Molecular biology techniques for assessing the loss of HLA heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia</b>                                       | <b>25</b> |
| <i>I.M. Barkhatov, L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, N.E. Ivanova, O.S. Epifanovskaya, Yu.G. Semenko, B.I. Smirnov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya</i>                                                           |           |
| <b>Pilot clinical trial of DNA vaccination against neuroblastoma: study design and preliminary results</b>                                                                                                      | <b>34</b> |
| <i>I.V. Proleskovskaya, A.N. Meleshko, E.P. Vashkevich, N.E. Konoplya</i>                                                                                                                                       |           |
| <b>The relevance of genetic testing in young patients with breast fibroadenomas</b>                                                                                                                             | <b>44</b> |
| <i>S.N. Mikhailova, V.V. Semenova, T.V. Nasedkina, T.T. Valiev, D.B. Khestanov, S.R. Varfolomeeva</i>                                                                                                           |           |

## CLINICAL CASES

|                                                                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Familial <i>DICER1</i> syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases</b>                                                                                                                                   | <b>49</b> |
| <i>N.V. Ivanova, E.E. Zelenova, V.G. Polyakov, A.Yu. Lozovaya, V.V. Semenova, V.M. Kozlova, V.A. Korolev, T.L. Ushakova, T.R. Panferova, N.A. Kozlov, A.S. Bidulya, S.N. Mikhailova, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva</i> |           |
| <b>Complications after pylori-preserving pancreatoduodenal resection in a 14-year-old girl with a solid pseudopapillary tumor of the pancreas</b>                                                                           | <b>61</b> |
| <i>Yu.Yu. Sokolov, D.P. Ananyev, A.M. Efremenko, E.N. Solodinina, O.V. Melekhina, A.P. Zykin, R.A. Akhmatov</i>                                                                                                             |           |

## RESOLUTIONS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resolution of the Council of Experts "Evolution of views on immunotherapy for high-risk neuroblastoma"</b>                                                                                                                                                                             | <b>69</b> |
| <b>IV Joint Congress of RSPOH "Current problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023". Resolution on the results of the satellite symposium "Tepadina in oncohematology: forgotten opportunities and new horizons"</b> | <b>72</b> |

## OUR HISTORY

|                           |    |
|---------------------------|----|
| “Great people feed labor” | 76 |
|---------------------------|----|

## OUR ANNIVERSARIES

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Anniversary L.S. Zubarovskaya | 79 |
|-------------------------------|----|

## OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II annual conference “Readings in memory of Professor B.A. Kolygin”                                                                                  | 80 |
| II School on Diagnosis and Treatment of Children with Retinoblastoma                                                                                 | 80 |
| I School of Pediatric Dermato-Oncology                                                                                                               | 80 |
| III multicenter meeting of the “Russian BFM Group”                                                                                                   | 80 |
| IV Joint Congress of RSPOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023” | 80 |
| Awards for Pediatric Oncologists and Hematologists                                                                                                   | 81 |
| Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”                                                                                  | 81 |
| I School of Head and Neck Tumors                                                                                                                     | 81 |
| The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2023”                                                                                      | 82 |

## INFORMATION FOR AUTHORS

86

## Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

На пороге новый, 2024 год. Подводя итоги 2023 года, хотим традиционно поблагодарить авторов, читателей, рецензентов за плодотворную совместную работу.

Востребованность журнала среди читателей ежегодно растет. В уходящем году на страницах журнала были представлены и работы наших зарубежных коллег. Мы уверены, что все публикации помогают вам в работе

За 2023 год самыми востребованными статьями у читателей журнала — ТОП-3 по количеству скачиваний и просмотров из числа опубликованных в 2023 году, размещенных на <https://journal.podgo.org>, — стали:

- Ольхова Л.В. и соавт. Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(1):11–24;

- Смирнова Л.А. и соавт. Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(2):11–27;

- Сагоян Г.Б. и соавт. Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*). Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(2):117–30.

Ведущим в международной деятельности 2023 года стало продолжение работы Евразийской школы детского онколога и гематолога (ЕШДОГ), которая стала знаковым мероприятием и лидером по просмотрам среди онлайн-мероприятий РОДОГ. ЕШДОГ объединила ведущих экспертов Евразии и стала площадкой для лекций и разборов интересных клинических случаев. Доля докладов из стран Евразии кроме Российской Федерации выросла с 21 до 32 %. Это подтвердил и IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2023», который прошел 23–25 ноября 2023 года в Москве. Конгресс показал единство профессионального сообщества под руководством национального центра, главного внештатного детского специалиста гематолога-онколога Минздрава России д.м.н., профессора Г.А. Новичковой и РОДОГ.

Коллеги, друзья, примите самые искренние поздравления с наступающим Новым 2024 годом и Рождеством! Искренне желаем в наступающем году новых научных достижений и творческих успехов, любви и согласия, радости жизни и благополучия, мира и процветания! Пусть ваша энергия и оптимизм помогут в достижении новых высот, интуиция и профессионализм подскажут новые цели, а успех и удача всегда сопутствуют вашим начинаниям!

Новых свершений и творческого вдохновения!

С уважением,  
редакция РЖДГиО



Олтинбеков Одил жан

## Опыт применения *BRAF*-ингибиторов в режиме монотерапии и в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином у детей с различными формами гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Е.А. Бурцев<sup>1</sup>, Д.А. Евсеев<sup>2</sup>, И.Р. Газиев<sup>1</sup>, Л.Л. Лебедева<sup>1</sup>, Д.А. Скобеев<sup>1</sup>, Д.С. Осипова<sup>2</sup>, Г.О. Бронин<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Евгений Андреевич Бурцев [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru)

**Введение.** Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это редкое заболевание, которое возникает в результате аномальной пролиферации и экспансии миелоидных предшественников. В настоящее время показано, что в основе патогенеза заболевания лежит возникновение мутаций в генах ключевых киназ *MAPK*-сигнального пути, приводящих к его патологической активации. Наиболее часто у пациентов с ГКЛ выявляются мутации в генах *BRAF* и *MAP2K1*. Многочисленные исследования показали эффективность применения *BRAF*-ингибиторов у больных ГКЛ.

**Цель исследования** — анализ опыта применения *BRAF*-ингибитора вемурафениба у пациентов с различными формами ГКЛ в режиме монотерапии и в комбинации с химиотерапией цитозина арабинозидом (*ARA-C*) и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином (*2-CdA*) в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

**Материалы и методы.** Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 15 человек. У 14 больных были выявлены мутации в гене *BRAF*, у 1 пациентки — мутация в гене *MAP2K1*. Пациенты с поражением органов риска (ОР), вошедшие в группу 1 ( $n = 9$ ), получали комбинированную терапию вемурафенибом и *ARA-C/2-CdA*. Пациенты без поражения ОР, вошедшие в группу 2 ( $n = 6$ ), получали терапию вемурафенибом в монорежиме. Оценка ответа на проводимую терапию в 1-й группе проводилась в соответствии со шкалой *DAS*, во 2-й группе — в соответствии со шкалой *RECIST v1.1*. Оценка токсичности в обеих группах проводилась в соответствии со шкалой *CTCAE v5.0*.

**Результаты.** Все больные в 1-й группе достигли статуса неактивного заболевания с медианой в 35 (28–61) дней. В группе 2 частичный ответ на проводимую терапию вемурафенибом был зафиксирован у 5 из 6 больных. У 2 пациентов в данной группе через 3 мес после окончания приема таргетной терапии был диагностирован рецидив заболевания. Использование вемурафениба было ассоциировано с развитием характерного для *BRAF*-ингибиторов фотодерматита, однако случаев токсичности III–IV степени по шкале *CTCAE* зафиксировано не было.

**Заключение.** Применение вемурафениба позволило добиться ответа на проводимую терапию у пациентов в обеих группах. Использование препарата не было ассоциировано с высоким уровнем токсичности. Комбинация вемурафениба и *ARA-C/2-CdA* показала высокую эффективность и хорошую переносимость у наиболее тяжелой группы больных с ГКЛ — пациентов с поражением ОР. Два случая рецидива заболевания после отмены таргетной терапии у детей из группы 2 показывают, что использование ингибиторов в монорежиме не всегда позволяет добиться долгосрочного ответа на проводимое лечение.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, *BRAF*-ингибиторы, вемурафениб, таргетная терапия

**Для цитирования:** Бурцев Е.А., Евсеев Д.А., Газиев И.Р., Лебедева Л.Л., Скобеев Д.А., Осипова Д.С., Бронин Г.О., Масчан М.А. Опыт применения *BRAF*-ингибиторов в режиме монотерапии и в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином у детей с различными формами гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):13–24.

### Информация об авторах

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-код: 7823-8533

Д.А. Евсеев: врач-аллерголог-иммунолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [dmitryevseev1991@gmail.com](mailto:dmitryevseev1991@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

И.Р. Газиев: врач клинко-лабораторной диагностики Морозовской ДГКБ, e-mail: [gazi3003@yandex.ru](mailto:gazi3003@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

Л.Л. Лебедева: к.б.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией Морозовской ДГКБ, e-mail: [lebedeval@list.ru](mailto:lebedeval@list.ru)

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

Д.С. Осипова: врач клинко-лабораторной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [d\\_ossipova@mail.ru](mailto:d_ossipova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

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

М.А. Масчан: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [mmaschan@yandex.ru](mailto:mmaschan@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

#### Вклад авторов

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

Д.А. Евсеев: разработка концепции комбинированной терапии пациентов группы 1, научное редактирование статьи

И.Р. Газиев, Л.Л. Лебедева, Д.С. Осипова: проведение молекулярно-генетических исследований, интерпретация результатов, научное редактирование статьи

Д.А. Скобеев: подготовка образцов для молекулярно-генетического исследования

Г.О. Бронин: разработка концепции исследования и дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

М.А. Масчан: разработка концепции комбинированной терапии пациентов группы 1, научное редактирование статьи

## The use of *BRAF*-inhibitors as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside and 2-chloro-2'-deoxyadenosine in pediatric patients with different forms of Langerhans cell histiocytosis

E.A. Burtsev<sup>1</sup>, D.A. Evseev<sup>2</sup>, I.R. Gaziev<sup>1</sup>, L.L. Lebedeva<sup>1</sup>, D.A. Skobeev<sup>1</sup>, D.S. Osipova<sup>2</sup>, G.O. Bronin<sup>1</sup>, M.A. Maschan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that occurs due to abnormal proliferation and expansion of myeloid precursors. The occurrence of mutations in genes that encode key kinases of MAPK-signaling pathway leads to its pathological activation and has been shown the cause of disease. Mutations in *BRAF* and *MAP2K1* genes are the most frequent among LCH patients. The effectiveness of *BRAF*-inhibitors in LCH patients has been shown in numerous studies.

**The purpose of the study** — analyze the experience of *BRAF*-inhibitor vemurafenib administration as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside (ARA-C) and 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA) in pediatric patients with different forms of LCH.

**Materials and methods.** Fifteen patients with various forms of LCH were enrolled in the study. *BRAF* mutations were detected in 14 patients, mutation in the *MAP2K1* gene was detected in one case. Patients with "risk organ" (RO) involvement were included in the first group ( $n = 9$ ). These patients received combined therapy with vemurafenib and ARA-C/2-CdA. Patients without RO involvement, included in group 2 ( $n = 6$ ), received vemurafenib as monotherapy. The assessment of the response to the therapy in group 1 was carried out in accordance with the DAS scale, in group 2 in accordance with the RECIST v1.1. The toxicity assessment in both groups was carried out in accordance with the CTCAE v5.0.

**Results.** All patients in group 1 achieved non-active disease status with a median of 35 (28–61) days. In group 2 partial response to vemurafenib was achieved in 5 cases. Relapse after targeted therapy termination was diagnosed in two patients. Photodermatitis was the most common side effect of targeted therapy.

**Conclusions.** The use of vemurafenib was effective in both groups. There were no cases of grade III–IV toxicity according to CTCAE v5.0 associated with vemurafenib administration in this study. The combination of vemurafenib and ARA-C/2-CdA showed high efficacy and good tolerability in group 1. Two cases of disease relapse after targeted therapy cessation in group 2 show that the monotherapy approach does not always allow to achieve long-term remission in LCH patients.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, *BRAF*-inhibitors, vemurafenib, targeted therapy

**For citation:** Burtsev E.A., Evseev D.A., Gaziev I.R., Lebedeva L.L., Skobeev D.A., Osipova D.S., Bronin G.O., Maschan M.A. The use of *BRAF*-inhibitors as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside and 2-chloro-2'-deoxyadenosine in pediatric patients with different forms of Langerhans cell histiocytosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):13–24.

#### Information about the authors

E.A. Burtsev: Hematologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department,

e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-code: 7823-8533

D.A. Evseev: Allergist-Immunologist Department of Pediatric Hematology/Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitryevseev1991@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

I.R. Gaziev: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department,

e-mail: gazi3003@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

L.L. Lebedeva: Cand. of Sci. (Biol.), Head of Molecular Genetics Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: lebedeva@list.ru

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department,

e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

D.S. Osipova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d\_ossipova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

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

M.A. Maschan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director — Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmaschan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

#### Authors' contributions

E.A. Burtsev: development of the concept and design of the article, collection and analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

D.A. Evseev: development of treatment strategy for group 1 patients, scientific edition of the article

I.R. Gaziev, L.L. Lebedeva, D.S. Osipova: conducting molecular genetic research, interpretation of results, scientific edition of the article

D.A. Skobeev: preparation of samples for molecular genetics research

G.O. Bronin: development of the concept and design of the article, scientific edition of the article, composing a resume

M.A. Maschan: development of treatment strategy for group 1 patients, 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 было частично поддержано Российским научным фондом (РНФ), грант № 22-15-00450 (М.А. Масчан, Д.А. Евсеев, Е.В. Райкина, Д.С. Осипова). / **Funding.** The study was partially supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 22-15-00450 (M.A. Maschan, D.A. Evseev, E.V. Raykina, D.S. Osipova).

## Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — редкое заболевание, в основе которого лежит патологическая активация сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), приводящая к пролиферации и накоплению в различных органах и тканях клеток, фенотипически схожих с клетками Лангерганса [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны и варьируют от моносистемных (моноС-ГКЛ) монофокальных форм, не требующих лечения, до тяжелых мультисистемных (мультиС-ГКЛ) форм с поражением органов риска (ОР) — печени, селезенки и гемопоэза (табл. 1) [2].

Открытие мутаций в MAPK-сигнальном пути при ГКЛ подтвердило неопластический характер заболевания [3]. Было показано, что более 50 % случаев ГКЛ ассоциированы с мутацией в гене *BRAF*, 27,5 % — с мутациями в гене *MAP2K1* [3, 4]. Данные мутации в клетках опухоли также были ранее выявлены при целом ряде других онкологических заболеваний, таких как меланома, колоректальный рак и различные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) [5–7]. Для этих групп больных была разработана специфическая таргетная терапия — *BRAF*- и *MEK*-ингибиторы, позволяющие избирательно воздействовать и ингибировать активность соответствующих киназ [8, 9]. Первые опыты применения *BRAF*-ингибиторов у детей с *BRAF*-ассоциированным ГКЛ показали их эффективность в 100 % случаев [10, 11]. При дальнейших наблюдениях была показана высокая частота рецидивов заболевания после отмены таргетной терапии [11]. Таким образом, использование ингибиторов у детей с ГКЛ является многообещающей опцией, однако необходимы дополнительные исследования в целях определения оптимальных режимов дозирования, длительности курса, оценки профиля токсичности проводимого лечения, а также оценки эффективности таргетных препаратов в режиме монотерапии и в комбинации с другими препаратами.

## Материалы и методы

В данной статье суммирован опыт применения *BRAF*-ингибитора вемурафениба у детей с различными формами ГКЛ в гематологическом центре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Протокол ретроспективного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» № 179 от 22.10.2022. Исследование носило моноцентровой характер. В исследование были включены 15 пациентов, получавших лечение вемурафенибом в режиме монотерапии или в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ) с 2018 по 2022 г.

**Таблица 1.** Оценка поражения ОР в соответствии с критериями Histiocyte society [2]

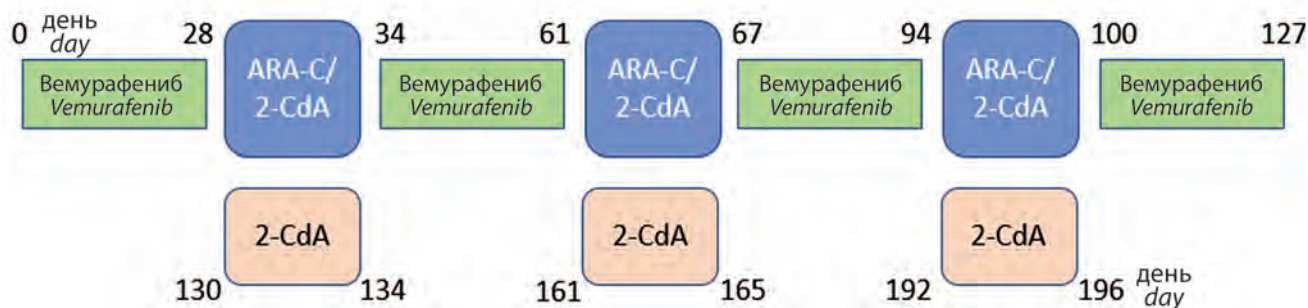
**Table 1.** Evaluation of “risk organs” involvement according Histiocyte society criteria [2]

| Поражение<br>Risk organ<br>involvement                                                                         | Критерий<br>Evaluation of risk organ involvement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Недостаточность гемопоэза (наличие 2 критериев из 3)<br><i>Hematopoietic involvement (at least 2 out of 3)</i> | Анемия: снижение гемоглобина ниже 100 г/л, ниже 90 г/л у младенцев в том случае, если исключены другие причины анемии<br>Лейкопения: снижение уровня лейкоцитов ниже 4 тыс/мкл<br>Тромбоцитопения: снижение уровня тромбоцитов менее 100 тыс/мкл<br><i>Anemia: hemoglobin &lt; 100 g/L (infants &lt; 90 g/L, not a result of other causes)</i><br><i>Leukocytopenia: leukocytes &lt; 4.0 × 10<sup>9</sup>/L</i><br><i>Thrombocytopenia: platelets &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/L</i> |
| Поражение печени<br><i>Liver involvement</i>                                                                   | Гепатомегалия: нижний край печени выступает более чем на 3 см из-под реберной дуги по среднеключичной линии<br>Лабораторные признаки: гипопропротеинемия ниже 55 г/л, гипоальбуминемия ниже 25 г/л<br><i>Hepatomegaly: enlargement &gt; 3 cm below costal margin in the midclavicular line</i><br><i>Laboratory test results: hypoproteinemia &lt; 55 g/L, hypoalbuminemia &lt; 25 g/L</i>                                                                                        |
| Поражение селезенки<br><i>Spleen involvement</i>                                                               | Спленомегалия: нижний край селезенки выступает более чем на 2 см из-под реберной дуги по среднеключичной линии<br><i>Splenomegaly: &gt; 2 cm below costal margin in the midclavicular line</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Диагноз ГКЛ во всех случаях был установлен на основании данных иммуногистохимического исследования путем выявления специфических маркеров — CD1a<sup>+</sup>, CD207<sup>+</sup> и S-100. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 9 пациентов с мультиС-ГКЛ с поражением ОР, получавшие таргетную терапию в комбинации с ПХТ цитозина арабинозидом (ARA-C) и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином (2-CdA) (рис. 1). Лечение этих пациентов проводилось в рамках проспективного протокола, одобренного локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 20.03.2018. Часть пациентов из этой группы были ранее описаны Д.А. Евсеевым и соавт. [12]. Во 2-ю группу вошли 6 больных с моноС-/мультиС-ГКЛ без поражения ОР, получавшие вемурафениб в режиме монотерапии.

## Молекулярно-генетическое исследование

Среди больных, включенных в исследование, у 1 пациентки была выявлена мутация в гене *MAP2K1*, остальные были *BRAF*-позитивны. В 6 случаях мутация в гене *BRAF* была обнаружена методом секвенирования по Сэнгеру, у 6 пациентов мутация была определена с использованием цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Больным, чей молекулярно-генетический статус не был установлен по результатам секвениро-



**Рис. 1.** Схема терапии пациентов 1-й группы: 4 курса BRAF-ингибитора вемурафениба длительностью 28 дней каждый, чередующихся с тремя 5-дневными блоками химиотерапии (ХТ), включающими 2 препарата – АРА-С и 2-СдА. Прием вемурафениба прекращается на 127-й день. В дальнейшем проводятся три 5-дневных блока монотерапии 2-СдА каждые 28 дней. Суммарная длительность лечения составляет 196 дней

**Fig. 1.** Group 1 treatment plan: treatment regimen includes 4 cycles of vemurafenib, lasting 28 days each, alternating with three 5-day cycles of ARA-C/2-CdA chemotherapy. Vemurafenib is cancelled on day 127. Subsequently, three 5-day cycles of 2-CdA are performed every 28 days. The total duration of treatment is 196 days

вания по Сэнгеру и цкПЦР, было проведено секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) с использованием 1 из 2 кастомных панелей: Ion Ampliseq (Thermo Fisher Scientific, США), включающей в себя 5 генов: *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1* или панели Qiaseq Targeted DNA (Qiagen, Нидерланды), включающей в себя 16 генов: *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *ARAF*, *MAP3K1*, *MAP2K1*, *MAPK1*, *NTRK1*, *PIK3CA*, *PIK3CD*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2*, *ALK*, *CSF1R*. Названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee (<https://www.genenames.org/>).

### Оценка ответа на терапию

Для оценки ответа на терапию в 1-й группе (мультиС-ГКЛ) использовалась шкала Disease Activity Score (DAS) (табл. 2), предложенная Donadieu et al. в 2004 г. для пациентов с мультисистемным поражением и вовлечением ОР [13]. Оценка эффективности терапии у пациентов из 2-й группы (без поражения ОР) проводилась в соответствии со шкалой Response evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (табл. 3) [14].

**Таблица 2.** Шкала DAS [13] (начало)

**Table 2.** Disease Activity Score [13] (beginning)

| Критерий<br>Variable                                  | Варианты<br>Modality                                                                                                                                               | Количество баллов<br>Score |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Поражение костей – I<br>Bone – I                      | Наличие болевого синдрома<br>Pain                                                                                                                                  | 1                          |
|                                                       | Отсутствие болевого синдрома<br>No pain                                                                                                                            | 0                          |
| Поражение костей – II<br>Bone – II                    | Компрессия близлежащих органов (глазница, спинной мозг)<br>Compression of nearby organs (orbit, spinal cord)                                                       | 2                          |
|                                                       | Отсутствие компрессии<br>No compression                                                                                                                            | 0                          |
| Лихорадка (> 38,5 °C)<br>Fever                        | Да<br>Yes                                                                                                                                                          | 1                          |
|                                                       | Нет<br>No                                                                                                                                                          | 0                          |
| Легкие (данные визуализации)<br>Lung (visualization)  | Пневмоторакс<br>Pneumothorax                                                                                                                                       | 2                          |
|                                                       | Интерстициальные очаги по данным рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки<br>Interstitial lesion on chest X-ray film or lung CT scan | 1                          |
|                                                       | Норма по данным рентгенографии или КТ<br>Normal chest X-ray film or lung CT scan                                                                                   | 0                          |
| Легкие (функциональные показатели)<br>Lung (function) | Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или проверки функции внешнего дыхания (ФВД) > 50 %<br>Mechanical ventilation or PFT > 50 %                                   | 5                          |
|                                                       | Потребность в дотации кислорода или ФВД от 50 до 80 %<br>Supplemental oxygen or PFT between 50 and 80 %                                                            | 2                          |
|                                                       | Отсутствие функциональных нарушений<br>Lack of functional problems                                                                                                 | 0                          |
| Поражение кожи<br>Skin                                | 25 % и более<br>25% and more                                                                                                                                       | 2                          |
|                                                       | 5–25 %                                                                                                                                                             | 1                          |
|                                                       | Менее 5 %<br>Less then 5 %                                                                                                                                         | 0                          |

Таблица 2. Шкала DAS [13] (окончание)

Table 2. Disease Activity Score [13] (end)

| Критерий<br><i>Variable</i>                                                                                                                                  | Варианты<br><i>Modality</i>                                                                                    | Количество<br>баллов<br><i>Score</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Мягкотканый компонент (в том числе поражение ЦНС)<br><i>Soft tissue tumor (including CNS)</i>                                                                | 5 см в диаметре<br><i>5 cm maximum diameter</i>                                                                | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | От 2 до 5 см в диаметре<br><i>2–5 cm maximum diameter</i>                                                      | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | От 0 до 2 см в диаметре<br><i>0–2 cm maximum diameter</i>                                                      | 0                                    |
| Увеличение лимфатических узлов (ЛУ) > 2 см<br><i>Lymph nodes &gt; 2 cm</i>                                                                                   | Да<br><i>Yes</i>                                                                                               | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Нет<br><i>No</i>                                                                                               | 0                                    |
| Размеры печени<br><i>Liver</i>                                                                                                                               | Увеличена в размере, ниже пупка<br><i>Below umbilicus</i>                                                      | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Увеличена в размере, выше пупка<br><i>Enlarged above umbilicus</i>                                             | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Не увеличена<br><i>Not enlarged</i>                                                                            | 0                                    |
| Размеры селезенки<br><i>Spleen</i>                                                                                                                           | Увеличена в размере, ниже пупка<br><i>Below umbilicus</i>                                                      | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Увеличена в размере, выше пупка<br><i>Enlarged above umbilicus</i>                                             | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Не увеличена<br><i>Not enlarged</i>                                                                            | 0                                    |
| Уровень печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза)<br><i>Liver enzymes (alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase)</i> | Повышение в 10 раз и более от нормальных значений<br><i>&gt; 10 N</i>                                          | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Повышение в 3–10 раз от нормальных значений<br><i>3–10 N</i>                                                   | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Повышение менее чем в 3 раза от нормальных значений<br><i>&lt; 3 N</i>                                         | 0                                    |
| Уровень печеночных ферментов (гамма-глутамилтранспептидаза)<br><i>Liver enzymes (gamma glutamyl transpeptidase)</i>                                          | Повышение в 10 раз и более от нормальных значений<br><i>&gt; 10 N</i>                                          | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Повышение в 3–10 раз от нормальных значений<br><i>3–10 N</i>                                                   | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Повышение менее чем в 3 раза от нормальных значений<br><i>&lt; 3 N</i>                                         | 0                                    |
| Уровень альбумина<br><i>Albumin</i>                                                                                                                          | Потребность в заместительной трансфузии за последние 7 дней<br><i>Perfusion required in past week</i>          | 3                                    |
|                                                                                                                                                              | Отсутствие потребности в заместительной трансфузии, но уровень < 30 г/л<br><i>No perfusion but &lt; 30 g/L</i> | 1                                    |
|                                                                                                                                                              | Уровень > 30 г/л<br><i>&gt; 30 g/L</i>                                                                         | 0                                    |
| Уровень тромбоцитов (за последние 7 дней)<br><i>Platelet (requirements in past week)</i>                                                                     | Более 2 трансфузий<br><i>More than 2 transfusions</i>                                                          | 4                                    |
|                                                                                                                                                              | 1 или 2 трансфузии<br><i>1 or 2 transfusions</i>                                                               | 3                                    |
|                                                                                                                                                              | Тромбоцитопения, не требующая заместительных трансфузий<br><i>Low platelet count, no transfusion</i>           | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Нормальные показатели<br><i>Normal platelet count</i>                                                          | 0                                    |
| Уровень гемоглобина (за последние 7 дней)<br><i>Red cells (requirements in past week)</i>                                                                    | Более 2 трансфузий<br><i>More than 2 transfusions</i>                                                          | 4                                    |
|                                                                                                                                                              | 1 или 2 трансфузии<br><i>1 or 2 transfusions</i>                                                               | 3                                    |
|                                                                                                                                                              | Уровень гемоглобина < 100 г/л, без заместительных трансфузий<br><i>Hb &lt; 100 g/L, no transfusion</i>         | 2                                    |
|                                                                                                                                                              | Нормальные показатели<br><i>Normal Hb count</i>                                                                | 0                                    |

Таблица 3. Шкала RECIST v1.1 [14]

Table 3. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) v1.1 scale [14]

| Критерий<br>Variable                                    | Варианты<br>Modality                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Полный ответ (ПО)<br>Complete response (CR)             | Исчезновение всех очагов<br>Disappearance of all target lesions                                                                                                                                                        |
| Частичный ответ (ЧО)<br>Partial response (PR)           | Уменьшение размеров очагов не менее чем на 30 % от предыдущего исследования<br>Decrease of lesion's size $\geq$ 30 % from the previous evaluation                                                                      |
| Прогрессия заболевания (ПЗ)<br>Progressive disease (PD) | Увеличение размера очагов не менее чем на 20 % от наименьшего зарегистрированного показателя. Появление новых очагов<br>Increase of lesion's size $\geq$ 20 % from the lowest detected size. Appearance of new lesions |
| Стабилизация заболевания (СЗ)<br>Stable disease (SD)    | Отсутствие критериев ЧО и ПЗ<br>Lack of PR or PD criteria                                                                                                                                                              |

### Оценка токсичности проводимой терапии

Оценка токсичности проведенного лечения выполнялась в соответствии с критериями международной шкалы Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 [15].

### Таргетная терапия

*BRAF*-ингибитор (вемурафениб) во всех случаях назначался в стандартной дозировке 20 мг/кг/сут. Назначение препарата проводилось на основании заключения врачебной комиссии. Для каждого пациента было получено согласие об “off-label” использовании препарата от законного представителя (родителя).

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных была проведена в RStudio v.4.2.3. Для анализа связанных выборок использовался критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### Результаты

#### Группа 1 (мультиС-ГКЛ с поражением органов риска)

Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 13 мес. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:2. У 8 из 9 пациентов, включенных в данную группу, были выявлены мутации в гене *BRAF*, в 7 случаях — мутация *V600E*, в 1 наблюдении — мутация с.1458\_1472 del, приводящая к потере 15 нуклеотидов в 12-м экзоне. У 1 больной была выявлена делеция с.171\_185 del во 2-м экзоне гена *MAP2K1*. Шесть пациентов из 9 получали терапию по протоколу в качестве 1-й линии лечения. Одна пациентка, изначально наблюдаемая в другом медицинском учреждении, была расценена как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и получала лечение дексаметазоном в высоких дозах (10 мг/м<sup>2</sup>). Два больных, изначально наблюдавшиеся в региональных клиниках, в 1-й линии терапии получали лечение в рамках протокола LCH-III (табл. 4).

Среди больных данной группы наиболее часто встречалось поражение кожи и печени. Поражение всех 3 ОР наблюдалось у 5 пациентов из 9. Оба ребенка с поражением легких в данной группе требовали проведения ИВЛ на диагностическом этапе.

### Оценка поражения органов риска

#### 1. Поражение печени

Поражение печени в рамках мультисистемного процесса наблюдалось у всех пациентов, включенных в данную группу. В 6 из 9 случаев поражение печени было ассоциировано с высоким уровнем гамма-глутамилтранспептидазы, наиболее высокое значение — 1127 ммоль/л — отмечалось у пациента № 6. Снижение уровня альбумина было выявлено у всех 9 больных, 8 из которых требовали проведения заместительных трансфузий альбумином. Оценка таких лабораторных показателей, как уровни билирубина и трансаминаз, не выявила существенных отклонений от нормы.

#### 2. Поражение селезенки

Поражение селезенки отмечалось у 7 из 9 пациентов. Оценка проводилась в соответствии с критериями Histocyte society, в рамках которых увеличение размеров селезенки более чем на 2 см из-под реберной дуги расценивалось как наличие специфического поражения (см. табл. 1).

#### 3. Нарушение кроветворения

Недостаточность гемопоэза в соответствии с критериями Histocyte Society была диагностирована у 6 из 9 пациентов. Медиана уровня гемоглобина на момент постановки диагноза составила 66 (39–112) г/л. Лейкопения в виде снижения уровня лейкоцитов до 4 тыс/мкл и более наблюдалась у 2 пациентов. Тромбоцитопения ( $< 100$  тыс/мкл) отмечена у 6 больных. При этом экстремально низкие показатели тромбоцитов (ниже 20 тыс/мкл) наблюдались у 1 пациента (№ 8). Заместительные трансфузии компонентами крови до начала терапии проводились 8 из 9 детей. В 7 случаях это были заместительные трансфузии облученной эритроцитной взвеси (ОЭВ), в 1 наблюдении требовалось проведение заместительных трансфузий как ОЭВ, так и тромбоконцентрата.

### Оценка ответа на проведенное лечение

Медиана баллов по шкале DAS перед началом приема таргетной терапии составила 16 (7–21) баллов. Оценка ответа на проводимую терапию впервые выполнялась через 14 дней от начала лечения (рис. 2). У всех пациентов, получавших лечение, отмечалось падение числа баллов по DAS в первой контрольной точке в среднем на 57 (38–85) % ( $p < 0,01$ ). К моменту начала 1-го блока ХТ количество баллов по шкале DAS снижалось в среднем на 97 (85–100) % ( $p < 0,01$ ). Отсутствие признаков активности заболевания (0 баллов по DAS) в соответствии с критериями Histocyte Society расценивалось как неактивное заболевание (Non active disease, NAD). В среднем достижение статуса NAD в данной группе пациентов занимало 35 (28–61) дней.

Пациенты с поражением легких, требовавшие проведения ИВЛ, были переведены на самостоятельное дыхание в среднем через 10 (8–12) дней от начала таргетной терапии (рис. 3).

Все больные в данной группе получили полный объем терапии в соответствии с дизайном исследования (см. рис. 1). Ответ на проводимое лечение был

Таблица 4. Клинические и лабораторные данные пациентов, включенных в 1-ю группу

Table 4. Clinical and laboratory data of patients included in group 1

| № пациента<br>Patient no. | Пол<br>Gender | Возраст<br>Age                            | Объем поражения без ОР<br>Site of involvement excluding risk organs (RO)                                   | ОР<br>RO                                                            | Мутация<br>Mutation         | Предшествующая терапия<br>Previous treatment                                | Инициальный статус по шкале DAS<br>Initial DAS score |
|---------------------------|---------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1                         | Ж<br>F        | 2 года<br>2 месяца<br>2 years<br>2 months | Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ<br>Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes               | Печень<br>Селезенка<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Spleen<br>Hematopoiesis | <i>BRAF V600E</i>           | Нет<br>No                                                                   | 16                                                   |
| 2                         | Ж<br>F        | 1 год<br>5 месяцев<br>1 year<br>5 months  | Кожа, ЛУ<br>Skin, lymph nodes                                                                              | Печень<br>Селезенка<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Spleen<br>Hematopoiesis | <i>BRAF V600E</i>           | Дексаметазон<br>10 мг/м <sup>2</sup><br>Dexametason<br>10 mg/m <sup>2</sup> | 16                                                   |
| 3                         | М<br>M        | 5 месяцев<br>5 months                     | Мультифокальное поражение костей, легких, кожи, ЛУ<br>Multifocal bone involvement, lung, skin, lymph nodes | Печень<br>Селезенка<br>Liver<br>Spleen                              | <i>BRAF c.1458_1472 del</i> | Нет<br>No                                                                   | 12                                                   |
| 4                         | Ж<br>F        | 1 год<br>1 месяц<br>1 years<br>1 months   | Мультифокальное поражение костей, кожи, кишечника<br>Multifocal bone involvement, skin, gut                | Печень<br>Селезенка<br>Liver<br>Spleen                              | <i>BRAF V600E</i>           | Нет<br>No                                                                   | 12                                                   |
| 5                         | Ж<br>F        | 2 года<br>2 years                         | Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ<br>Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes               | Печень<br>Liver                                                     | <i>MAP2K1 c.171_185 del</i> | Нет<br>No                                                                   | 7                                                    |
| 6                         | М<br>M        | 8 месяцев<br>8 months                     | Мультифокальное поражение костей, кожи, щитовидной железы<br>Multifocal bone involvement, skin, thyroid    | Печень<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Hematopoiesis                        | <i>BRAF V600E</i>           | LCH III                                                                     | 14                                                   |
| 7                         | Ж<br>F        | 1 год<br>2 месяца<br>1 years<br>2 months  | Кожа, легкие<br>Skin, lung                                                                                 | Печень<br>Селезенка<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Spleen<br>Hematopoiesis | <i>BRAF V600E</i>           | LCH III                                                                     | 21                                                   |
| 8                         | Ж<br>F        | 10 месяцев<br>10 months                   | Кожа, ЛУ<br>Skin, lymph nodes                                                                              | Печень<br>Селезенка<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Spleen<br>Hematopoiesis | <i>BRAF V600E</i>           | Нет<br>No                                                                   | 18                                                   |
| 9                         | М<br>M        | 1 месяц<br>1 month                        | Кожа, ЛУ, легкие, тимус<br>Skin, lymph nodes, lung, thymus                                                 | Печень<br>Селезенка<br>Гемопоэз<br>Liver<br>Spleen<br>Hematopoiesis | <i>BRAF V600E</i>           | Нет<br>No                                                                   | 18                                                   |

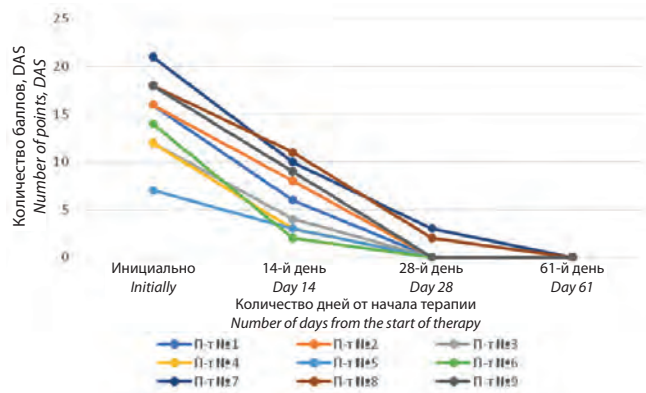


Рис. 2. Изменение активности заболевания у пациентов 1-й группы на фоне проводимого лечения в соответствии со шкалой DAS

Fig. 2. The change of the disease activity in patients of group 1 against the background of ongoing treatment according to DAS

получен у всех пациентов. Наличие ответа на *BRAF*-ингибиторы у больной с мутацией в гене *MAP2K1* может объясняться снижением активации MEK-киназ за счет ингибирования активности *BRAF*-киназ вемурафенибом, однако данные на этот счет в настоящее время противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

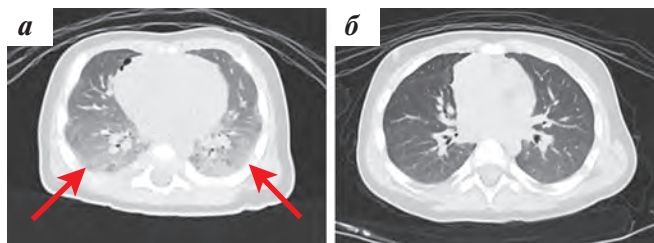


Рис. 3. КТ легких пациента № 9 перед началом специфической терапии (а — стрелками обозначены участки ретикуло-нодулярного поражения на момент начала специфической терапии) и на момент окончания лечения (б — редукция ранее выявляемых изменений на фоне проведенного лечения)

Fig. 3. CT-scan of patient No. 9 before treatment initiation (a — arrows indicate areas of reticulonodular lesions at the time of initiation of specific therapy) and in the end of the therapy (b — reduction of early detectable changes by the end of therapy)

### Оценка токсичности проводимой терапии

Токсичность, ассоциированная с приемом вемурафениба

Наиболее часто встречаемой формой токсичности среди пациентов, получавших терапию вемурафенибом в 1-й группе, было развитие фотодерматита (ФТД). ФТД различной степени тяжести были диагностированы у 4 из 9 больных. При этом случаев кожной токсичности III–IV степени в соответствии со шкалой CTCAE v5.0 выявлено не было. У 1 пациента прием препарата был ассоциирован с эметическим синдромом. Данные о токсичности у пациентов 1-й группы суммированы в табл. 5.

### Гематологическая токсичность

Развитие гематологической токсичности было ассоциировано с применением режимов комбинированной ХТ. Комбинация ARA-C/2-CdA вызывала снижение показателей периферической крови у всех

пациентов данной группы. Трансфузии ОЭВ проводились при снижении уровня гемоглобина < 80 г/л. Семь больных требовали трансфузий ОЭВ после проведения 1-го блока ARA-C/2-CdA, 7 — после 2-го, 8 — после 3-го (см. табл. 5). Снижение уровня лейкоцитов также было зафиксировано у всех больных в данной группе. При развитии агранулоцитоза (снижение уровня нейтрофилов < 500 кл/мкл) больным назначались препараты гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг/сут.

Развитие тромбоцитопении также было зафиксировано у всех больных, получивших режим ПХТ. Заместительные трансфузии проводились при снижении уровня тромбоцитов < 20 тыс/мкл и/или при наличии выраженного геморрагического синдрома. Шесть больных требовали проведения заместительных трансфузий тромбоконцентрата после окончания 1-го блока ПХТ, 4 — после окончания 2-го блока, 3 — после 3-го блока.

Таким образом, признаки гематологической токсичности на фоне проведения блоков ARA-C/2-CdA отмечались у всех пациентов, включенных в данную группу. Медиана числа трансфузий на пациента после проведения 3 блоков ПХТ для ОЭВ составила 3 (1–6), для тромбоконцентрата — 2 (1–3).

Выполнение блоков ХТ 2-CdA на этапе поддерживающего лечения не было ассоциировано с гематологической токсичностью.

### Инфекционные осложнения

Развитие инфекционных эпизодов (ИЭ) во всех случаях было связано с течением нейтропении после проведения блока ХТ. Под ИЭ понималось наличие фебрильной температуры (> 38,0 °C), повышение сыровоточного уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок > 5 мг/л и/или прокальцитонин > 0,5 нг/мл), требовавшее назначения противомикробной терапии. Общее число ИЭ после проведения 1-го блока ПХТ составило 3, после 2-го блока ПХТ ИЭ диагностировано не было, после проведения 3-го блока — 1 ИЭ. В 3 случаях у пациентов отмечалась лихорадка без выявленного очага инфекции, в 1 наблюдении было диагностировано течение катетер-ассоциированной инфекции кровотока. Во всех случаях течение ИЭ было купировано путем эмпирического назначения противомикробной терапии. ИЭ, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой, дыхательной и/или почечной недостаточностью, требующих нахождения пациента в отделении интенсивной терапии диагностировано не было.

### Группа 2

В данную группу вошли 6 пациентов с доказанным по результатам секвенирования по Сэнгеру *BRAF*-позитивным статусом, ранее получавшие протокольную терапию (LCH-IV), и у которых ПЗ отмечалось либо на фоне проведения программного лечения или после его окончания. Таким образом, для всех больных в данной группе лечение *BRAF*-ингибитором являлось терапией 2-й линии. Общее число пациентов, включенных в данную группу, составило 6 человек.

**Таблица 5.** Оценка токсичности проводимой терапии у пациентов 1-й группы в соответствии с критериями CTCAE v5.0

**Table 5.** Assessment of the toxicity of the therapy in patients of group 1 in accordance with the CTCAE v5.0 criteria

| Нежелательное явление<br><i>Adverse event</i>              | I–II степень (число пациентов)<br><i>Grade I–II (number of patients)</i> | III–IV степень (число пациентов)<br><i>Grade III–IV (number of patients)</i> | Общая частота (число пациентов)<br><i>Overall frequency (number of patients)</i> |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Диарея<br><i>Diarrhea</i>                                  | 3 (33 %)                                                                 | 0                                                                            | 3 (33 %)                                                                         |
| Электролитные нарушения<br><i>Electrolyte disturbances</i> | 4 (44 %)                                                                 | 0                                                                            | 4 (44 %)                                                                         |
| Тошнота/рвота<br><i>Nausea, vomiting</i>                   | 4 (44 %)                                                                 | 2 (22 %)                                                                     | 6 (66 %)                                                                         |
| Сыпь<br><i>Rash</i>                                        | 4 (44 %)                                                                 | 0                                                                            | 4 (44 %)                                                                         |
| Анемия<br><i>Anemia</i>                                    | 1 (11 %)                                                                 | 8 (88 %)                                                                     | 9 (100 %)                                                                        |
| Лейкопения<br><i>Leukopenia</i>                            | 2 (22 %)                                                                 | 7 (77 %)                                                                     | 9 (100 %)                                                                        |
| Тромбоцитопения<br><i>Thrombocytopenia</i>                 | 3 (33 %)                                                                 | 6 (66 %)                                                                     | 9 (100 %)                                                                        |
| Гипоальбуминемия<br><i>Hypoalbuminemia</i>                 | 2 (22 %)                                                                 | 0                                                                            | 2 (22 %)                                                                         |
| Повышение трансаминаз<br><i>Increased transaminases</i>    | 1 (11 %)                                                                 | 0                                                                            | 1 (11 %)                                                                         |

Из них 2 ребенка наблюдались изначально с моноС-ГКЛ, 4 – с мультиС-ГКЛ (табл. 6). Медиана возраста пациентов составила 3,5 года. Во всех случаях ПЗ локализовалась в костной системе и происходила либо в виде возникновения новых литических очагов, либо в виде увеличения размеров ранее выявленных литических очагов. У пациентов с инициальным мультиС-ГКЛ поражения других систем органов к моменту начала терапии ингибитором не отмечалось. В качестве метода инструментальной диагностики для оценки распространенности процесса и ответа на терапию использовалась КТ скелета.

Длительность лечения вемурафенибом у пациентов с мультиС-ГКЛ составила 12 мес, у пациентов с моноС-ГКЛ – 6 мес. ПЗ на фоне проводимой терапии ингибитором не было зарегистрировано ни у одного пациента (табл. 7). ЧО на проводимое лечение был зафиксирован у всех больных. Критерии ЧО в 1-й контрольной точке были выполнены только у 2 больных, в то время как во 2-й контрольной точке (через 3 мес от начала терапии) ЧО был зафиксирован у 5 из 6 больных. У 2 пациентов, 1 с моноС-ГКЛ и 1 с мультиС-ГКЛ, через 3 мес после отмены терапии была диагностирована ПЗ (см. табл. 7). Больными

**Таблица 6.** Клинические и лабораторные данные пациентов, включенных во 2-ю группу

**Table 6.** Clinical and laboratory data of patients included in group 2

| № пациента<br><i>Patient no.</i> | Пол<br><i>Gender</i> | Возраст<br><i>Age</i>                             | Инициальный объем поражения<br><i>Initial volume of lesion</i>                                      | Локализация рецидива<br><i>Localization of relapse</i> | Мутация<br><i>Mutation</i> | Предшествующая терапия<br><i>Previous treatment</i>                                                                                                                 |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                | Ж<br><i>F</i>        | 1 год<br>4 месяца<br><i>1 year<br/>4 months</i>   | Кожа, легкие, ЛУ, кости<br><i>Skin, lung, lymph nodes, bones</i>                                    | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | LCH IV, реактивация заболевания на поддерживающей терапии<br><i>LCH IV, reactivation of the disease on maintenance therapy</i>                                      |
| 2                                | Ж<br><i>F</i>        | 8 лет<br><i>8 years</i>                           | Мультифокальное поражение костей<br><i>Multifocal bone involvement</i>                              | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | LCH IV, реактивация после окончания протокола<br><i>LCH IV, reactivation after end of protocol</i>                                                                  |
| 3                                | М<br><i>M</i>        | 10 лет<br><i>10 years</i>                         | Мультифокальное поражение костей<br><i>Multifocal bone involvement</i>                              | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV<br><i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i> |
| 4                                | М<br><i>M</i>        | 2 года<br>3 месяца<br><i>2 years<br/>3 months</i> | Кожа, мультифокальное поражение костей<br><i>Skin, multifocal bone involvement</i>                  | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV<br><i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i> |
| 5                                | М<br><i>M</i>        | 3 года<br>1 месяц<br><i>3 years<br/>1 month</i>   | Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ<br><i>Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes</i> | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV<br><i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i> |
| 6                                | М<br><i>M</i>        | 4 года<br><i>4 years</i>                          | Мультифокальное поражение костей<br><i>Multifocal bone involvement</i>                              | Костная система<br><i>Skeletal system</i>              | <i>BRAF V600E</i>          | Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV<br><i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i> |

был возобновлен прием вемурафениба, однако в связи с отсутствием значимого ответа при контрольном обследовании через 2 мес от начала лечения было принято решение о проведении комбинированной терапии 1-й группы с использованием ARA-C и 2-CdA.

Использование вемурафениба в данной группе больных не было ассоциировано со значительной токсичностью. У 3 из 6 пациентов был диагностирован ФТД, проявления которого удалось купировать на фоне временного снижения дозировки вемурафениба и проведения местной терапии. У 1 больного отмечались электролитные нарушения, у 1 – болевой абдоминальный синдром, диарея и тошнота. Повышение уровня трансаминаз было диагностировано у 1 пациента. Случаев токсичности III–IV степени по шкале CTCAE зафиксировано не было (табл. 8).

### Обсуждение

Применение вемурафениба в данном исследовании позволило достичь ответа на терапию у всех пациентов. В 1-й группе терапевтический эффект был быстрым, что связано с хорошим ответом на проводимое лечение со стороны ОР. У 7 из 9 больных отмечалось уменьшение баллов активности по

шкале DAS до 0 к началу 1-го блока ПХТ только на фоне приема таргетной терапии. Использование блоков ХТ ARA-C/2-CdA было ассоциировано с гематологической токсичностью, требовавшей проведения заместительных трансфузий компонентами крови. Развитие нейтропении после блока ПХТ в небольшом числе случаев было ассоциировано с возникновением ИЭ. Таким образом подтверждены исключительная эффективность и безопасность вемурафениба при тяжелых формах ГКЛ с поражением ОР. Побочные эффекты комбинированной ХТ были умеренными.

Использование вемурафениба в виде монотерапии у пациентов с рецидивом ГКЛ (2-я группа) также позволило достичь ответа на проводимое лечение у 5 из 6 больных. Однако в большинстве случаев ответ на проводимое лечение был отсрочен. Это наблюдение согласуется с данными об использовании MEK-ингибиторов у BRAF-негативных больных с ГКЛ с преимущественным поражением осевого скелета [16]. Факт прогрессии заболевания у 2 пациентов после окончания терапии вемурафенибом подтверждает данные, что использование таргетных препаратов в режиме монотерапии не во всех случаях позволяет добиться

Таблица 7. Ответ пациентов из 2-й группы на проводимую терапию

Table 7. Response of patients from group 2 to therapy

| № пациента<br>Patient no. | 1 мес после начала терапии<br>1 month | 3 мес после начала терапии<br>3 months after the start of therapy | 6 мес после начала терапии<br>6 months after the start of therapy | 9 мес после начала терапии<br>9 months after the start of therapy | 12 мес после начала терапии<br>12 months after the start of therapy | 3 мес после отмены терапии<br>3 months after discontinuation of therapy | 6 мес после отмены терапии<br>6 months after discontinuation of therapy |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1                         | ЧО<br>PR                              | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                          | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                            | ПЗ<br>PD                                                                | Протокол с ХТ<br>Chemotherapy protocol                                  |
| 2                         | C3<br>SD                              | C3<br>SD                                                          | C3<br>SD                                                          | —                                                                 | —                                                                   | ПЗ<br>PD                                                                | Протокол с ХТ<br>Chemotherapy protocol                                  |
| 3                         | C3<br>SD                              | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                          | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                            | C3<br>SD                                                                | C3<br>SD                                                                |
| 4                         | C3<br>SD                              | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                          | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                            | C3<br>SD                                                                | C3<br>SD                                                                |
| 5                         | ЧО<br>PR                              | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                          | C3<br>SD                                                          | C3<br>SD                                                            | C3<br>SD                                                                | C3<br>SD                                                                |
| 6                         | C3<br>SD                              | ЧО<br>PR                                                          | C3<br>SD                                                          | —                                                                 | —                                                                   | C3<br>SD                                                                | C3<br>SD                                                                |

Таблица 8. Токсичность, ассоциированная с приемом вемурафениба в соответствии со шкалой CTCAE

Table 8. Toxicity associated with vemurafenib according to the CTCAE score

| Нежелательное явление<br>Adverse event              | I–II степень (число пациентов)<br>Grade I–II (number of patients) | III–IV степень (число пациентов)<br>Grade III–IV (number of patients) | Общая частота (число пациентов)<br>Overall frequency (number of patients) |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Диарея<br>Diarrhea                                  | 1 (16 %)                                                          | 0                                                                     | 1 (16 %)                                                                  |
| Электролитные нарушения<br>Electrolyte disturbances | 1 (16 %)                                                          | 0                                                                     | 1 (16 %)                                                                  |
| Тошнота/рвота<br>Nausea, vomiting                   | 1 (16 %)                                                          | 0                                                                     | 1 (16 %)                                                                  |
| Сыпь<br>Rash                                        | 3 (50 %)                                                          | 0                                                                     | 3 (50 %)                                                                  |
| Повышение трансаминаз<br>Increased transaminases    | 1 (16 %)                                                          | 0                                                                     | 1 (16 %)                                                                  |
| Абдоминальные боли<br>Abdominal pain                | 1 (16 %)                                                          | 0                                                                     | 1 (16 %)                                                                  |

полной эрадикации патологического клона, а приводит только к временной стабилизации состояния за счет его сдерживания [17].

В настоящее время нет сформированного консенсуса о необходимой длительности проведения таргетной терапии у больных ГКЛ [18]. Дополнительным инструментом, который должен помочь врачам в решении вопроса о продолжении или окончании терапии, является определение аллельной нагрузки (АН) мутантного клона с использованием методики цкПЦР. Исследование, выполненное Осиповой и соавт. показало, что ответ на проводимую терапию у больных с *BRAF*-позитивными формами ГКЛ коррелирует с изменением уровня АН [19]. Однако факт сохранения низкой АН у некоторых пациентов, находящихся в ремиссии по основному заболеванию без признаков рецидива, требует проведения дополнительных исследований в целях определения более точных порогов безопасной минимальной АН [19].

Оценка нежелательных реакций, ассоциированных с приемом вемурафениба, в обеих группах не выявила случаев токсичности III–IV степени по шкале CTCAE (см. табл. 8). Наиболее часто встречался характерный для применения *BRAF*-ингибиторов ФТД, купирующийся на фоне местной терапии и временной коррекции дозировки препарата.

### Заключение

Использование таргетной терапии в настоящее время позволило добиться больших успехов в лечении исторически наиболее тяжелой группы больных ГКЛ — с поражением ОР.

Одновременно с этим лечение пациентов с рефрактерным ГКЛ и преимущественным поражением скелета до сих пор представляет определенную сложность для клиницистов. Эта группа больных зачастую характеризуется отсроченным ответом на терапию и рефрактерным течением. Опыт применения таргетной терапии у таких пациентов показывает, что использование ингибиторов в монорежиме не всегда позволяет добиться долгосрочного ответа на проводимое лечение. Наиболее рациональным решением выглядит использование комбинированных режимов, сочетающих в себе таргетные и химиопрепараты. В 2 случаях ПЗ у пациентов, получавших монотерапию вемурафенибом в рамках лечения при реактивации, была успешно использована схема с ПХТ для 1-й группы. Однако проведение подобной терапии требует госпитализации пациента в стационар, постановку центрального венозного доступа, а также ассоциировано с гематологической токсичностью и риском инфекционных осложнений. Данный подход может быть оправдан в контексте лечения пациентов с мультиС-ГКЛ с поражением ОР, но не всегда оправдан в контексте пациентов с ГКЛ без поражения ОР. Разумной альтернативой режиму с использованием АРА-С и 2-СdА у пациентов с рефрактерным течением ГКЛ без поражения ОР является применение классической схемы с винбластином и преднизолоном в комбинации с таргетной терапией. Данное сочетание позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, а также не ассоциировано с выраженной гематологической токсичностью. Однако данная гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Van Gool S., Visser J., Weutzman S., Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175–84. doi: 10.1002/PBC.24367.
- Бурцев Е.А., Бронин Г.О. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(1):13–22. doi: 10.15690/vsp.v22i1.2520. [Burtsev E.A., Bronin G.O. Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2023;22(1):13–22. (In Russ.)].
- Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., Kuo F.C., Ligon A.H., Stevenson K.E., Kehoe S.M., Garraway L.A., Hahn W.C., Meyerson M., Fleming M.D., Rollins B.J. Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–23. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
- Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L., Kiel M.J., Weigelin H.C., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. High prevalence of somatic *MAP2K1* mutations in *BRAF* V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655–8. doi: 10.1182/blood-2014-05-577361.
- Ottaviano M., Giunta E.F., Tortora M., Curvietto M., Attademo L., Bosso D., Cardalesi C., Rosanova M., De Placido P., Pietroluongo E., Riccio V., Mucci B., Parola S., Vitale M.G., Palmieri G., Daniele B., Simeone E., and on behalf of SCITO YOUTH. *BRAF* Gene and Melanoma: Back to the Future. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3474. doi: 10.3390/ijms22073474.
- Bu R., Siraj A.K., Masoodi T., Parvathareddy S.K., Iqbal K., Al-Rasheed M., Haqawi W., Diaz M., Vistoria I.G., Aldughaiter S.M., Al-Sobhi S.S., Al-Dayel F., Al-Kuraya K.S. Recurrent somatic *MAP2K1* mutations in papillary thyroid cancer and colorectal cancer. *Front Oncol*. 2021;11:670423. doi: 10.3389/FONC.2021.670423.
- Di Nunno V., Gatto L., Tosoni A., Bartolini S., Franceschi E. Implications of *BRAF* V600E mutation in gliomas: Molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol*. 2022;12:1067252. doi: 10.3389/FONC.2022.1067252.
- Venkatesh A., Joshi A., Allinson K., Das T., Santarius T., Jefferies S.J., Harris F.P., Jena R., Doherty G.J. Response to *BRAF* and *MEK1/2* inhibition in a young adult with *BRAF* V600E mutant epithelioid glioblastoma multiforme: A Case Report and Literature Review. *Cur Prob Cancer*. 2021;45(5):100701. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2020.100701.
- Lelliott E.J., McArthur G.A., Oliaro J., Sheppard K.E. Immunomodulatory Effects of *BRAF*, *MEK*, and *CDK4/6* Inhibitors: Implications for Combining Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Front Immunol*. 2021;12:661737. doi: 10.3389/fimmu.2021.661737.
- Heisig A., Sörensen J., Zimmermann S.Y., Schöning S., Schwabe D., Kvasnicka H.M., Schwentner R., Hutter C., Lehrnbecher T. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget*. 2018;9(31):22236–40. doi: 10.18632/oncotarget.25277.

11. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., Kabbara N., Barkaoui M., Miron J., Chalarid F., Milne P., Haroche J., Cohen F., Hélias-Rodzewicz Z., Simon N., Jehanne M., Kolenova A., Pagnier A., Aladjidi N., Schneider P., Plat G., Lutun A., Sonntagbauer A., Lehrnbecher T., Ferster A., Efremova V., Ahlmann M., Blanc L., Nicholson J., Lambilliotte A., Boudiaf H., Lissat A., Svojr K., Bernard F., Elitzur S., Golan M., Evseev D., Maschan M., Idhah A., Slater O., Minkov M., Taly V., Collin M., Alvarez J.C., Emile J.F., Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2857–65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.
12. Evseev D., Osipova D., Kalinina I., Raykina E., Ignatova A., Lyudovskikh E., Baidildina D., Popov A., Zhogov V., Semchenkova A., Litvin E., Kotskaya N., Cherniak E., Voronin K., Burtsev E., Bronin G., Vlasova I., Purbueva B., Fink O., Pristanskova E., Dzhukaeva I., Erega E., Novichkova G., Maschan A., Maschan M. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric *BRAF V600E*-positive LCH. *Blood Adv.* 2023;7(18):5246–57. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009067.
13. Donadieu J., Piguet C., Bernard F., Barkaoui M., Ouache M., Bertrand Y., Ibrahim H., Emile J.F., Hermine O., Tazi A., Genereau T., Thomas C. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(7):770–6. doi: 10.1002/pbc.20160.
14. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(1):90–2. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
16. Бурцев Е.А., Бронин Г.О. МЕК-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2022;9(3):42–7. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47. [Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):42–7. (In Russ.)].
17. Evseev D., Kalinina I., Raykina E., Osipova D., Abashidze Z., Ignatova A., Mitrofanova A., Maschan A., Novichkova G., Maschan M. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF V600E* mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol.* 2021;114(6):725–34. doi: 10.1007/s12185-021-03205-8.
18. Корнеева М.С., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2023;10(2):92–8. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-92-98. [Korneeva M.S., Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):92–8. (In Russ.)].
19. Осипова Д.С., Райкина Е.В., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Попов А.М., Семченкова А.А., Бурцев Е.А., Бронин Г.О., Масчан А.А., Масчан М.А. Использование цифровой капельной полимеразной цепной реакции для молекулярной диагностики и мониторинга ответа на терапию при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с мутацией *BRAF V600E*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(1):12–20. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-12-20. [Osipova D.S., Raykina E.V., Lyudovskikh E.I., Evseev D.A., Kalinina I.I., Baydildina D.D., Popov A.M., Semchenkova A.A., Burtsev E.A., Bronin G.O., Maschan A.A., Maschan M.A. The use of droplet digital polymerase chain reaction for the molecular diagnosis and monitoring of treatment response in patients with Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF V600E* mutation. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023;22(1):12–20. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.07.2023. Принята в печать: 25.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 10.07.2023. Accepted for publication: 25.09.2023.

## Молекулярно-генетические методы оценки потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами

И.М. Бархатов<sup>1</sup>, Л.А. Цветкова<sup>1</sup>, А.В. Евдокимов<sup>1</sup>, Н.Е. Иванова<sup>1</sup>, О.С. Епифановская<sup>1</sup>, Ю.Г. Семенко<sup>1</sup>, Б.И. Смирнов<sup>2</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина)» Министерства образования и науки Российской Федерации; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контактные данные: Ильдар Мунерович Бархатов [i.barkhatov@gmail.com](mailto:i.barkhatov@gmail.com)

Согласно ряду наблюдений, до трети посттрансплантационных рецидивов острых лейкозов у детей ассоциированы с потерей гетерозиготности главного комплекса гистосовместимости (HLA). При этом неэффективность реакции «трансплантат против лейкоза», проявляющаяся в отсутствии терапевтического эффекта от инфузии донорских лимфоцитов, указывает на необходимость своевременного выявления данного маркера в целях смены тактики лечения в посттрансплантационном периоде. В целях детекции потери гетерозиготности HLA довольно широко применяется метод с использованием коммерческой системы KMR-HLA, секвенирование нового поколения (NGS), а также метод на основе анализа высокополиморфных STR- и VNTR-маркеров, расположенных в районе HLA-локусов на коротком плече 6-й хромосомы. Ключевой задачей нашего исследования было сравнить информативность данных подходов в диагностике потери гетерозиготности HLA в посттрансплантационном периоде у детей. Полученные частоты выявления потери гетерозиготности HLA были сопоставимы с литературными данными и составили 23 % случаев посттрансплантационного рецидива В-линейного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), 33% – Т-линейного ОЛЛ и 23 % – острого миелоидного лейкоза. Также было показано, что метод, основанный на анализе STR-маркеров, обладает чувствительностью, сопоставимой с методами аллель-специфичной полимеразной цепной реакции и NGS, при этом проведение предварительного сортирования бластной популяции повышает чувствительность STR-анализа и может быть рекомендовано в рутинной практике.

**Ключевые слова:** потеря гетерозиготности HLA, острый лейкоз, дети, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Бархатов И.М., Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Иванова Н.Е., Епифановская О.С., Семенко Ю.Г., Смирнов Б.И., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Молекулярно-генетические методы оценки потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):25–33.

### Информация об авторах

И.М. Бархатов: к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [i.barkhatov@gmail.com](mailto:i.barkhatov@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Л.А. Цветкова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [tsetluibov@mail.ru](mailto:tsetluibov@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

А.В. Евдокимов: врач клинко-лабораторной диагностики НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [leshechka10.09.84@yandex.ru](mailto:leshechka10.09.84@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

Н.Е. Иванова: заведующая лабораторией тканевого типирования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [nivanova\\_78@bk.ru](mailto:nivanova_78@bk.ru); <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

О.С. Епифановская: биолог лаборатории трансплантационной иммунологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [epif-olga@rambler.ru](mailto:epif-olga@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Ю.Г. Семенко: биолог лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [fedya-julya@yandex.ru](mailto:fedya-julya@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-3436-5249>

Б.И. Смирнов: к.т.н., доцент кафедры радиотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова, e-mail: [mdandmcondapl@mail.ru](mailto:mdandmcondapl@mail.ru)

А.Д. Кулагин: д.м.н., директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: [kulagingem@rambler.ru](mailto:kulagingem@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: [zubarovskaya\\_ls@mail.ru](mailto:zubarovskaya_ls@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-код: 1853-2906

### Вклад авторов

И.М. Бархатов, Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, Н.Е. Иванова, О.С. Епифановская, Ю.Г. Семенко: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Б.И. Смирнов: анализ полученных данных

А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская: научное редактирование статьи

## Molecular biology techniques for assessing the loss of HLA heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia

I.M. Barkhatov<sup>1</sup>, L.A. Tsvetkova<sup>1</sup>, A.V. Evdokimov<sup>1</sup>, N.E. Ivanova<sup>1</sup>, O.S. Epifanovskaya<sup>1</sup>, Yu.G. Semenko<sup>1</sup>, B.I. Smirnov<sup>2</sup>, A.D. Kulagin<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Ministry for Education and Science of the Russian Federation; 5 Professor Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russia

According to several observations, up to a third of post-transplant relapses in childhood acute leukemia are associated with the loss of heterozygosity of the major histocompatibility complex (HLA). Furthermore, the inefficacy of the graft-versus-leukemia reaction, as evidenced by the lack of therapeutic effect from the infusion of donor lymphocytes, indicates the need for timely detection of this marker to change the treatment strategy in the post-transplant period. To detect the loss of HLA heterozygosity, the method using the commercial KMR-HLA system and analysis using next-generation sequencing (NGS), as well as the method based on the analysis of highly polymorphic STR and VNTR markers located in the HLA loci region on the short arm of chromosome 6, are widely used. The primary objective of our study was to compare the informativeness of these approaches in diagnosing HLA heterozygosity loss in children during the post-transplant period. The obtained data on the frequency of detecting HLA heterozygosity loss were comparable to the literature data and constituted 23 % of cases of post-transplant relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia, 33 % of cases of T-cell acute lymphoblastic leukemia, and 23% of cases of acute myeloid leukemia. We also demonstrated that the method based on STR marker analysis has sensitivity comparable to allele-specific PCR and NGS sequencing methods. Meanwhile, preliminary sorting of the blast population increases the sensitivity of STR analysis and can be recommended in routine practice.

**Key words:** loss of HLA heterozygosity, acute leukemia, children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Barkhatov I.M., Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Ivanova N.E., Epifanovskaya O.S., Semenko Yu.G., Smirnov B.I., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. Molecular biology techniques for assessing the loss of HLA heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):25–33.

### Information about the authors

I.M. Barkhatov: Cand. Of. Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Clinical Oncology Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.barkhatov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

L.A. Tsvetkova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: tsvetluibov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

A.V. Evdokimov: Doctor of Clinical and Laboratory Diagnostics Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: leshechka.10.09.84@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

N.E. Ivanova: Head of the Laboratory of HLA-Typing Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nivanova\_78@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

O.S. Epifanovskaya: Biologist of the Laboratory of Transplantation Immunology Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: epif-olga@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Yu.G. Semenko: Biologist of the Laboratory of Transplantation and Molecular Hematology Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: fedya-julya@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3436-5249>

B.I. Smirnov: Cand. of Sci. (Tech.), Associate Professor Department of Radio Engineering Systems at Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Ministry for Education and Science of the Russian Federation, e-mail: mdandmcandapl@mail.ru

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-code: 1853-2906

### Authors' contributions

I.M. Barkhatov, L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, N.E. Ivanova, O.S. Epifanovskaya, Yu.G. Semenko: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

B.I. Smirnov: analysis of the received data

A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya: 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 выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>). / **Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

## Введение

Потеря гетерозиготности главного комплекса гистосовместимости (HLA LOH) является одним из механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного надзора и опосредует прогрессию опухоли [1, 2]. Так, на фоне выявленной потери гетерозиготности HLA опухолевыми клетками наблюдается как увеличение опухолевой массы, так и раннее появление метастазов [3, 4] на фоне высокой мутационной нагрузки и формирования неоантигенов [3, 5], что указывает на возможность применения ингибиторов контрольных точек [6]. При гематологических заболеваниях потеря гетерозиготности HLA встречается несколько реже (11 %) [7, 8]. Вместе с тем при аллогенной трансплантации частота HLA LOH значительно выше (около 30 %) и, по результатам ряда исследований, ассоциирована с развитием посттрансплантационных рецидивов [8–12].

В целях идентификации потери гетерозиготности HLA широко используется коммерческий набор HLA-KMR, разработанный компанией GenDx [11, 13]. Однако панель полимеразной цепной реакции (ПЦР) в HLA-KMR специфична только для 3 локусов HLA (HLA-A, HLA-C и HLA-DPB1) и не отражает особенности распространения полиморфных вариантов HLA в различных популяциях. В связи с тем, что используемые в системе праймеры не являются аллель-специфичными, невозможно идентифицировать популяции опухолевых клеток с потерей гетерозиготности до развития рецидива, что не позволяет использовать этот метод для оценки риска развития рецидива заболевания.

В последние годы на первый план выходит метод секвенирования нового поколения (NGS) [13], который позволяет одновременно анализировать большее число пациентов. При этом используются как наборы реагентов, применяемые для типирования пары донор–реципиент, так и разрабатываются кастомные (пользовательские) решения для NGS, нацеленные на выявление потери гетерозиготности в генах HLA 1-го класса, а также методы, основанные на технологии РНК-секвенирования [14, 15]. При этом наиболее значимым параметром является количество прочтений одного и того же участка ДНК. Так, при оценке потери гетерозиготности в посттрансплантационном периоде целесообразно анализировать сиквенсы на основе 5000–10 000 прочтений [16].

Также в некоторых лабораториях применяются методы, используемые для рутинного типирования пациентов и доноров при выборе потенциального донора: технологии SSP (Sequence-Specific Primer), SSO (Sequence-Specific Oligonucleotide) и SBT (Sequence-Based Typing) [17].

Анализ коротких tandemных повторов (STR) на коротком плече 6-й хромосомы, используемый для оценки донорского химеризма и потери гетерозиготности HLA, продемонстрировал свою значимость в предыдущих исследованиях [8, 18]. Однако на текущий момент остается открытым вопрос его информа-

тивности по сравнению с другими методами, в частности NGS и анализом потери гетерозиготности HLA с использованием набора HLA-KMR.

**Целью данного исследования** стал анализ методов оценки потери гетерозиготности HLA у детей с рецидивом острого лейкоза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

## Материалы и методы

В исследование были включены 89 проб ДНК, полученных от 86 пациентов детского возраста с костномозговым рецидивом острого лейкоза после алло-ТГСК. С диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) наблюдались 60 (69 %) пациентов: 48 с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ), 12 пациентов с Т-линейным ОЛЛ (Т-ОЛЛ). Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) диагностирован у 26 (30 %) больных. Медиана уровня blastов по данным миелограммы и иммунофенотипирования на момент включения в анализ в общей группе составила 61 % (0,06–100 %). Медиана уровня донорского химеризма – 30–40 %.

Геномная ДНК из посттрансплантационных образцов пациентов была выделена с помощью набора Blood DNA Column Kit (Иноген, Россия) согласно инструкции производителя. Оценка концентрации ДНК проводилась с использованием спектрофотометра Nanodrop Onekj. У 11 (12 %) пациентов ДНК была выделена из blastной популяции после предварительной сортировки.

Изоляция blastной популяции выполнялась с использованием набора антител к кластерам дифференцировки CD45, CD34, CD19, CD3, CD33, CD19, CD20, CD38, CD10. Использование того или иного набора антител определялось в зависимости от aberrантного иммунофенотипа blastной популяции в дебюте заболевания. Селекция клеток проводилась на клеточном сортере FACS Aria (Becton Dickinson, США) из популяции клеток костного мозга пациентов после алло-ТГСК.

Оценка потери гетерозиготности HLA проводилась с помощью набора праймеров к ряду STR-локусов, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы: D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291, D6S2674, D6S2675, D6S2664, D6S2876, D6S2661 и D6S2444. Амплификация STR-локусов проводилась с использованием синтетических олигонуклеотидов, меченых на 5' конце флуоресцентными метками FAM, R6G или ROX (табл. 1). Для постановки ПЦР использовали 2,5-кратную реакционную смесь (Синтол, Россия). Программа амплификации: 1-й цикл – денатурация 95 °C, 10 мин; 35 циклов (95 °C – 30 с, 64 °C – 60 с, 72 °C – 60 с); 1-й цикл – финальная элонгация 72 °C – 5 мин. Далее продукты амплификации смешивались с раствором формамида и размерным стандартом LIZ600 (Applied Biosystems, США) с последующим анализом фрагментов в генетическом анализаторе ABIPRISM 3130 (Applied Biosystems, США).

Идентификация потери гетерозиготности HLA заключалась в сопоставлении пиков, соответству-

**Таблица 1.** Последовательности синтетических олигонуклеотидов, используемых для определения аллельного полиморфизма ряда STR-локусов, расположенных на 6-й хромосоме

**Table 1.** Sequences of synthetic oligonucleotides used to determine allelic polymorphism of a number of STR loci based on chromosome 6

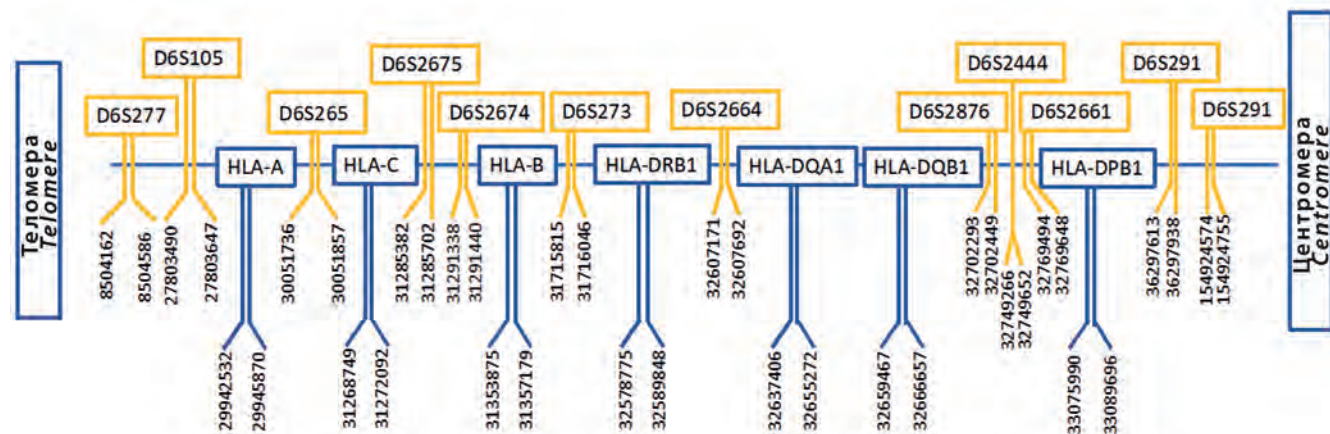
| Праймер<br>Primer | Краситель<br>Dye | Последовательности синтетических<br>олигонуклеотидов 5'-3'<br>Sequences of synthetic oligonucleotides 5'-3' | Размер продукта, п.о.<br>Product size | Концентрация на реакцию,<br>пкмоль<br>Concentration per reaction, pmol |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| D6S265            | FAM              | ACGTTTCGTACCCATTAACCTACC<br>ATCGAGGTAAACAGCAGAAAGA                                                          | 118–140                               | 1,0                                                                    |
| D6S473            | FAM              | TGGTATTTCTGCCAGTGCT<br>CACAGCCACCTTGAGGAGTT                                                                 | 164–194                               | 1,2                                                                    |
| D6S277            | FAM              | TGGAAAAGGAGCAGCAGGAG<br>AAGGGTGTTCCCTGCTTCAC                                                                | 419–443                               | 0,8                                                                    |
| D6S105            | R6G              | CGCTTGGCCCTATAAAATCCTAAT<br>TCACATCCTTTGACTGTCTTTGTG                                                        | 145–167                               | 1,2                                                                    |
| D6S273            | R6G              | CCCACTTCCCCACCTCCTTA<br>TCTGCAACTTTTCTGTCAATCCA                                                             | 216–236                               | 0,7                                                                    |
| D6S291            | R6G              | CTGTCTACACTCGGCCCATC<br>GGGGATGACGAATTATTTACTAACT                                                           | 324–336                               | 0,7                                                                    |
| D6S2674           | ROX              | TCCAGGCAAAAGTCAAGCATATC<br>TGAACTTGGGCAATGAGTCTCT                                                           | 120–180                               | 4,0                                                                    |
| D6S2675           | ROX              | GCGAGATGATGAGACCCAGG<br>CATGACCATGCTTGTGCTGG                                                                | 350–370                               | 1,5                                                                    |
| D6S2664           | FAM              | CTGGGCAACATGGTGAAATCC<br>TCACTCCAGTCAATCTGGGC                                                               | 540–580                               | 0,9                                                                    |
| D6S2876           | ROX              | TGGCCTGCCATCATGACTTC<br>CTTAACCTGCCAGAGGGAGC                                                                | 260–320                               | 0,8                                                                    |
| D6S2661           | R6G              | AAACAGAGCATCCAAGAGCTGC<br>AGAGGCTAAGACGGGAGGAC                                                              | 185–210                               | 0,7                                                                    |
| D6S2444           | ROX              | TGAATGTGCTAAGAACTTTTCTGC<br>CATGCAGCCTGATTATACTGTTT                                                         | 415–440                               | 4,0                                                                    |

ющих различным аллельным вариантам высокополиморфных маркеров (рис. 1). В целях выявления информативных маркеров проводилось сравнение STR полиморфизма в пробах донора и реципиента. Далее проводился сравнительный анализ выявленных маркеров у реципиента до и после ТГСК.

Помимо этого у пациентов проводился анализ потери гаплотипа HLA с использованием коммерческих наборов компании GenDx (Нидерланды). При использовании набора выполняется нормализация значений амплификации HLA-аллелей пациента на результаты анализа донорского химеризма, входящего в набор. В целях идентификации HLA-локусов про-

водился анализ информативных маркеров с последующей количественной оценкой порогового уровня флуоресценции исследуемого маркера и маркера, определяющего уровень химеризма реципиента.

Исследование HLA LOH также проводилось с использованием коммерческой системы HLA-KMR (GenDX). Потеря гетерозиготности анализировалась по идентифицированному при предварительном типировании информативному аллелю, характеризующему исключительно клетки реципиента. Далее проводилось типирование на наборе реагентов KMRtype в целях выявления информативного маркера для последующего определения посттрансплантационно-



**Рис. 1.** Схематическое распределение локусов STR, располагающихся на коротком плече 6-й хромосомы

**Fig. 1.** Schematic distribution of STR loci located on the short arm of chromosome 6

го химеризма и HLA-KMR assay для подтверждения информативности наборов GenDx для оценки аллельной нагрузки HLA в локусах A, C и DPB1. При этом маркер рассматривался как информативный в случае, если пороговый цикл (Ct) у реципиента был ниже 30, а у донора – выше 38. Далее проводился анализ количественных значений аллельной нагрузки информативных локусов HLA с нормализацией значений на уровень посттрансплантационного химеризма, определяемого с использованием набора KMRtype. ПЦР по каждому маркеру выполнялась в 3 повторах для пробы пациента до и после ТГСК. По каждому маркеру в анализ был включен отрицательный контроль.

Анализ потери гетерозиготности методом NGS выполнялся с использованием набора для обогащения целевых последовательностей HLA N5 NGS (Protrans, Германия), позволяющего проводить анализ локусов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DRB3, DRB4, DRB5, DPB1, DQA1. Секвенирование выполнялось с использованием наборов MiSeq Reagent Nano Kit v2 (Illumina, США). Биоинформатический анализ проводился в программе SeqPilot 5.2.0. Контроль качества и дедупликация выполнены при помощи fastp [10.1093/bioinformatics/bty560]. Генотипирование осуществлялось инструментом OptiType [10.1093/bioinformatics/btu548].

Оценка посттрансплантационного химеризма осуществлялась с использованием STR-маркеров и набо-

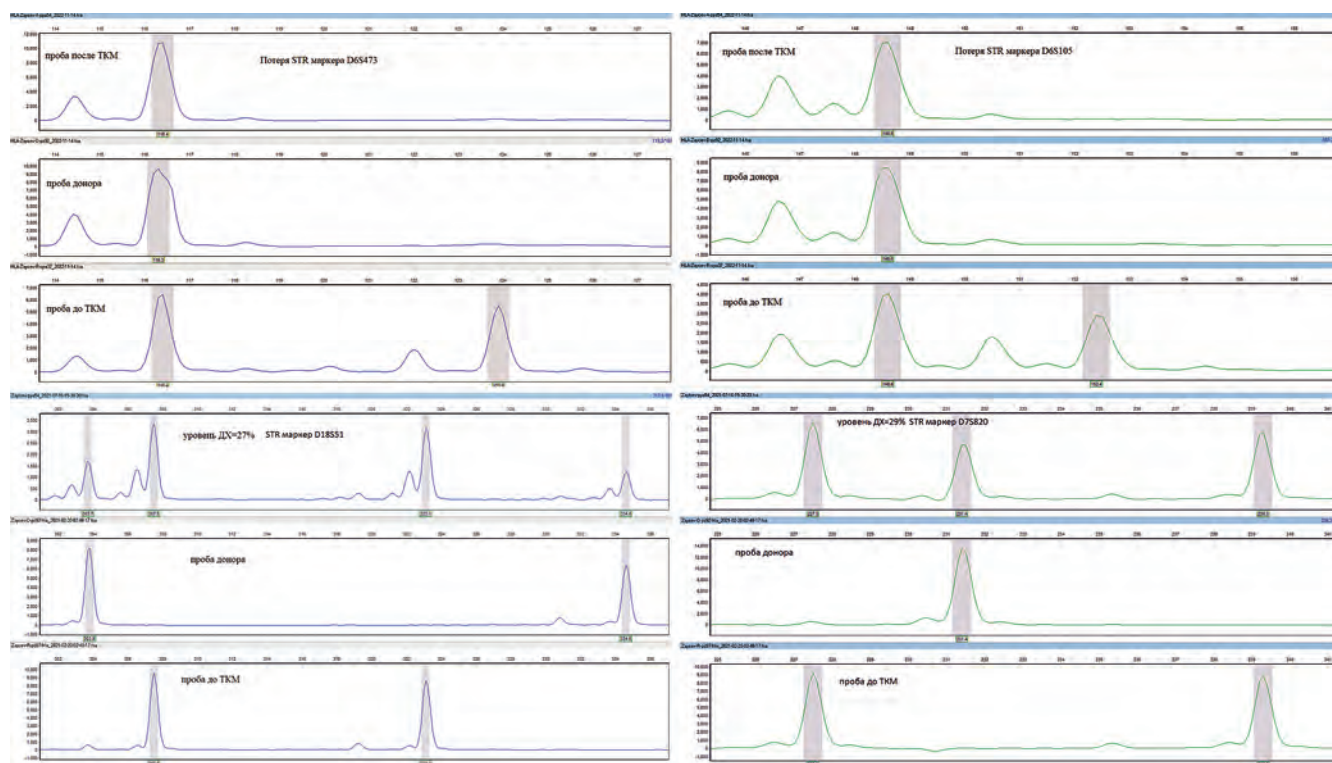
ра реагентов Chimerix FA Kit (Иноген, Россия) согласно рекомендациям производителя. Набор включает 16 высокополиморфных маркеров (CSF1PO, FGA, TPOX, TH01, VWA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, Penta D, Penta E, Amelogenin), расположенных на соматических хромосомах, и позволяет идентифицировать по меньшей мере один информативный маркер даже при близкородственной трансплантации. Чувствительность определения посттрансплантационного химеризма с использованием набора составляет от 1 до 5 %.

## Результаты

### Определение потери гетерозиготности HLA с использованием STR-маркеров

При использовании набора STR-маркеров, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы, нам удалось выявить информативные маркеры во всех пробах реципиента после алло-ТГСК (рис. 2).

При оценке потери гетерозиготности HLA в общей группе пациентов мы выявили потерю гетерозиготности HLA в 21 (24 %) из 89 проб ДНК, взятых у пациентов с подтвержденным костномозговым рецидивом. При этом потеря гетерозиготности HLA отмечалась в 23 % случаев В-ОЛЛ (11 из 48), 33 % Т-ОЛЛ (4 из 12), 23 % ОМЛ (6 из 26). По нашим наблюдениям, чаще встречалась делеция HLA 1-го класса (12/21, 57 %), в то время как одномоментная делеция локусов HLA 1-го и 2-го классов встречалась у 6 (29 %) из 21



**Рис. 2.** Пример оценки делеции STR-локусов (D6S473 и D6S105), расположенных на коротком плече 6-й хромосомы. На фоне уровня донорского химеризма (27 % по маркеру D18S51 и 29 % по маркеру D7S820) у реципиента после алло-ТГСК отмечается полное отсутствие аллельного варианта локусов D6S473 и D6S105, что косвенно указывает на потерю гетерозиготности HLA в посттрансплантационном периоде

**Fig. 2.** An example of assessing the deletion of STR loci (D6S473 and D6S105) located on the short arm of chromosome 6. Against the background of the level of donor chimerism (27 % for the D18S51 marker and 29 % for the D7S820 marker), the recipient after allo-HSCT has a complete absence of the allelic variant of the D6S473 and D6S105 loci, which indirectly indicates a loss of HLA heterozygosity in the post-transplantation period

больного с выявленной делецией локусов HLA 1-го класса.

При сопоставлении данных уровня посттрансплантационного химеризма и идентификации HLA LOH были получены данные, указывающие на то, что чаще делеция STR-локусов короткого плеча 6-й хромосомы идентифицировалась при уровне донорского химеризма от 10 до 30 % (рис. 3). Медиана уровня бластов по данным миелограммы значимо не отличалась в группах пациентов с HLA LOH и неHLA LOH – 78 % (18–95 %) и 60 % (0–100 %) соответственно,  $p = 0,09$ .

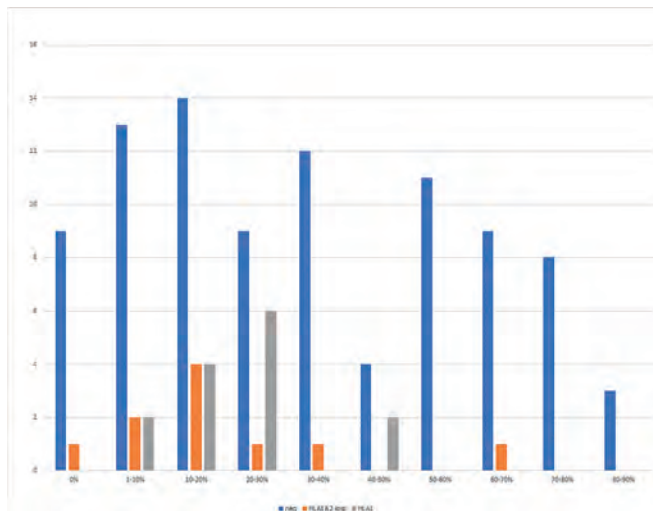


Рис. 3. Частота встречаемости делеции STR-локусов на коротком плече 6-й хромосомы в зависимости от уровня посттрансплантационного химеризма

Fig. 3. Frequency of occurrence of STR loci deletion on the short arm of chromosome 6 depending on the level of post-transplant chimerism

Был проведен сравнительный анализ выявления потери гетерозиготности HLA методом STR как с предварительным сортированием бластной популяции клеток, так и без таковой. Медиана уровня бластов при проведении сортировки бластной популяции составила 25 % (0–94 %) по сравнению с медианой уровня бластов при проведении метода STR без предварительной сортировки клеток – 65 % (0–100 %),  $p = 0,1$ .

При проведении анализа STR без предварительной сортировки бластной популяции мы выявили потерю гаплотипа в 17 (22 %) из 78 проб, в то время как предварительный сортинг бластной популяции позволил повысить этот показатель до 36 % (у 4 пациентов из 11 обследованных была детектирована потеря гетерозиготности),  $p = 0,28$ .

#### Определение потери гетерозиготности HLA с использованием коммерческой системы HLA-KMR

С помощью коммерческой системы HLA-KMR (GenDX, Нидерланды) анализ потери гаплотипа HLA был проведен у 7 пациентов, включенных в исследование.

При сравнении результатов мы не обнаружили существенных различий в выявлении потери гетерозиготности HLA в посттрансплантационном периоде как при использовании подхода, основанного на анализе STR-локусов, так и на основе коммерческой тест-системы с использованием локус-специфичных праймеров. При этом методом HLA-KMR была возможна более ранняя детекция потери HLA-гаплотипа в пробах с полным донорским химеризмом (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ выявления потери гетерозиготности HLA методом STR и системой GenDx

Table 2. Comparative analysis of detection of loss of HLA heterozygosity using the STR method and the GenDx system

| Пациент<br>Patient | Время после алло-ТГСК,<br>мес<br>Time after allo-HSCT,<br>months | STR-анализ<br>STR analysis             | GenDx-анализ<br>GenDx analysis                          | Информативный<br>HLA-маркер GenDx<br>Informative HLA<br>marker GenDx | Уровень донорского<br>химеризма<br>Level of donor chimerism |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1                  | 16,0                                                             | HLA I потеря<br>HLA I loss             | HLA I потеря<br>HLA I loss                              | A*01:01                                                              | 50–60 %                                                     |
| 1                  | 13,2                                                             | —                                      | HLA I потеря<br>HLA I loss                              | A*01:01                                                              | 97 %                                                        |
| 2                  | 14,9                                                             | HLA I и II потеря<br>HLA I and II loss | HLA II потеря<br>HLA II loss                            | KMR520-DPB1                                                          | 20–30 %                                                     |
| 2                  | 9,6                                                              | —                                      | HLA II потеря<br>HLA II loss                            | KMR520-DPB1                                                          | 97 %                                                        |
| 3                  | 21,2                                                             | HLA I и II потеря<br>HLA I and II loss | HLA II потеря<br>HLA II loss                            | KMR520-DPB1                                                          | 1–10 %                                                      |
| 3                  | 14,5                                                             | —                                      | HLA II потеря<br>HLA II loss                            | KMR520-DPB1                                                          | 97 %                                                        |
| 4                  | 9,3                                                              | HLA I и II потеря<br>HLA I and II loss | HLA I и II потеря<br>HLA I and II loss                  | C* 03:04, DPB1* 04:01                                                | 10–20 %                                                     |
| 4                  | 7,2                                                              | —                                      | Точно нельзя определить<br>Cannot be determined exactly | C* 03:04, DPB1* 04:01                                                | 97 %                                                        |
| 5                  | 8,2                                                              | HLA I потеря<br>HLA I loss             | HLA I потеря<br>HLA I loss                              | A*02                                                                 | 40–50 %                                                     |
| 5                  | 6,1                                                              | —                                      | HLA I потеря<br>HLA I loss                              | A*02                                                                 | 97 %                                                        |
| 6                  | 17,2                                                             | Нет потери<br>No loss                  | Нет потери<br>No loss                                   | A*01:01, DPB1*01:01                                                  | 97 %                                                        |
| 7                  | 28,5                                                             | Нет потери<br>No loss                  | Нет потери<br>No loss                                   | A*02:01                                                              | 50–60 %                                                     |

# Анализ потери гетерозиготности HLA методом NGS

Анализ потери гетерозиготности HLA методом NGS был выполнен 3 пациентам с предварительно подтвержденной потерей гетерозиготности HLA методом STR.

В результате генотипирования были получены графики (рис. 4), отражающие количество прочтений (ридов) последовательностей гетерозиготных гомологичных аллелей (ось абсцисс отражает нуклеотидную последовательность соответствующего аллеля). В графиках сохраняются вторично выровненные риды, которые могут одинаково хорошо выравниваться на последовательности разных аллелей или на разные участки одной и той же последовательности. Затем были рассчитаны покрытия аллелей ридами, которые выравниваются однозначно на тот или иной аллель. Результаты полуколичественного анализа идентифицируемых аллелей HLA в анализируемых

пробах 3 пациентов в посттрансплантационном периоде приведены в табл. 3.

## Спектр молекулярно-генетических изменений у пациентов с потерей HLA

Был проведен анализ наличия закономерностей выявления потери гетерозиготности HLA на фоне различных молекулярно-генетических aberrаций в опухолевых клетках пациентов. Не было выявлено различий молекулярно-генетических изменений в пробах с потерей гетерозиготности HLA и без потери гетерозиготности HLA как при ОЛЛ (рис. 5), так и при ОМЛ (рис. 6),  $p > 0,05$ . Также проанализирована динамика цитогенетических изменений как явление клональной эволюции опухоли при развитии посттрансплантационного рецидива с потерей гетерозиготности HLA и без потери гетерозиготности HLA.

В случае рецидивов с потерей гетерозиготности HLA в 7 (33 %) из 21 пробы отмечалось формирова-

Таблица 3. Оценка потери гетерозиготности HLA методом NGS на примере проб 3 пациентов

Table 3. Assessment of loss of HLA heterozygosity using NGS with the samples of 3 patients

| Проба<br>Test | Аллель, принадлежащий только реципиенту (покрытие)<br>Allele belonging only to the recipient (coverage) | Аллель, принадлежащий реципиенту и донору (покрытие)<br>Allele shared by recipient and donor (coverage) | Аллель, принадлежащий только донору (покрытие)<br>Allele belonging only to the donor (coverage) |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M18           | HLA-A*24:02:01:01 (1)<br>HLA-B*44:03 (0)                                                                | HLA-A*02:01:01:01 (99)<br>HLA-B*18:01:01:01 (88)                                                        | HLA-A*68:01:01:01 (11)<br>HLA-B*35:03:01 (8)                                                    |
| M30           | HLA-C*06:02:01:01 (1)<br>HLA-A*01:01:01:01 (1)                                                          | HLA-C*02:02:02 (63)<br>HLA-A*02:01:01:01 (97)                                                           | HLA-C*03:04:01:01 (0)<br>HLA-A*33:01:01 (42)                                                    |
| M52           | HLA-B*49:01 (0)<br>HLA-C*06:02 (0)                                                                      | HLA-B*07:02:01 (71)<br>HLA-C*07:02:01:01 (23)                                                           | HLA-B*14:02:01 (48)<br>HLA-C*08:02:01 (10)                                                      |

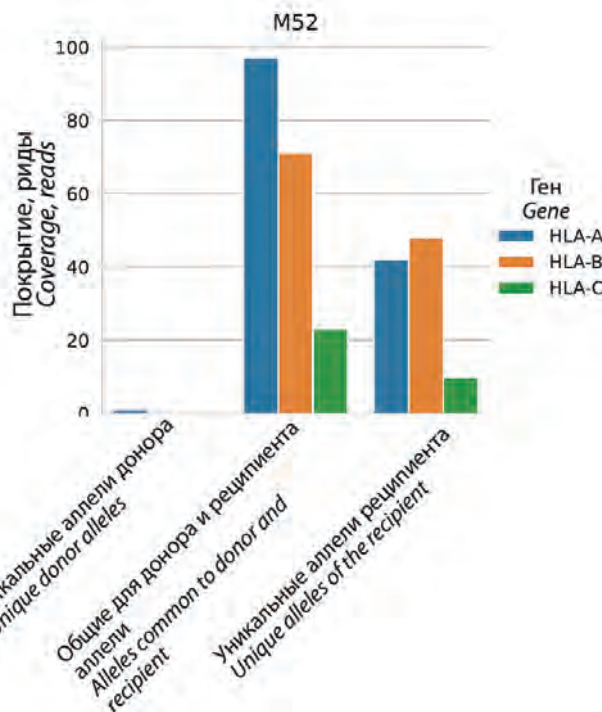
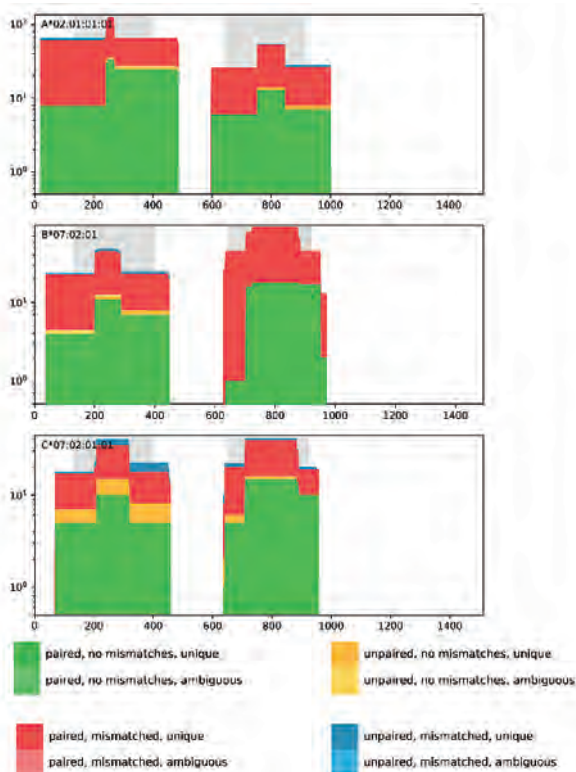


Рис. 4. Пример полуколичественной оценки аллелей HLA донорского и реципиентного происхождения при проведении NGS

Fig. 4. Example of semi-quantitative assessment of HLA alleles of donor and recipient origin during NGS

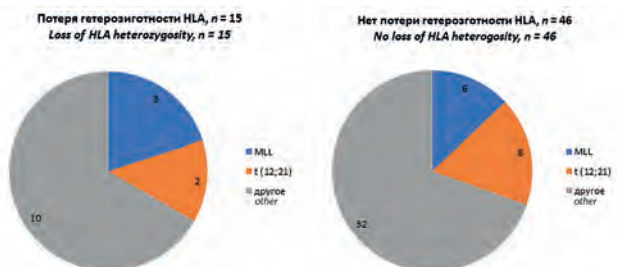


Рис. 5. Спектр молекулярно-генетических изменений при ОЛЛ

Fig. 5. Spectrum of molecular genetic changes in acute lymphoblastic leukemia

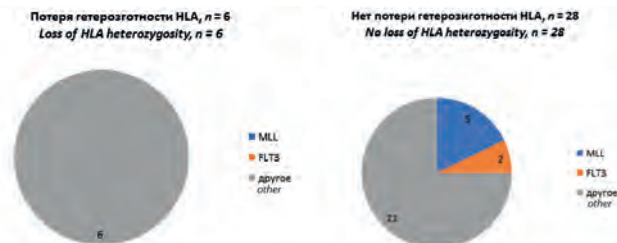


Рис. 6. Спектр молекулярно-генетических изменений при ОМЛ

Fig. 6. Spectrum of molecular genetic changes in acute myeloid leukemia

ние новых цитогенетических изменений, при отсутствии потери гетерозиготности HLA в 20 (34 %) из 58 проанализированных проб также были выявлены признаки клональной эволюции опухоли. Таким образом, генетическая потеря HLA-гаплотипа является независимой характеристикой опухоли, требующей проведения отдельных диагностических тестов.

### Обсуждение

Выявление потери гетерозиготности HLA в посттрансплантационном периоде является одним из факторов, определяющих стратегию ведения пациента с развитием посттрансплантационного рецидива. Так, согласно ряду наблюдений, инфузия донорских лимфоцитов не является эффективным методом лечения рецидивов с потерей гетерозиготности HLA в связи с ускользанием опухолевых клеток от системы иммунного надзора со стороны иммунокомпетентных клеток донорского происхождения [11, 13]. Таким образом формируется селектированный пул неуязвимых клеток, постепенно формирующий популяцию клеток, обуславливающую развитие рецидива заболевания. Наибольшее распространение подобные наблюдения получили при гаплоидентичной ТГСК, когда у исследователей появляется возможность использовать несовпадение по гаплотипу в качестве маркера делеции.

Среди методов оценки потери гетерозиготности можно выделить метод, основанный на анализе коротких tandemных повторов, расположенных на

коротком плече 6-й хромосомы. Этот метод прост в выполнении, однако обладает сравнительно низкой чувствительностью — с минимальным порогом от 1 до 5 %. Одним из подходов, связанных с повышением чувствительности, является предварительная селекция бластной популяции. Так, по нашим данным, применение метода иммунофлуоресцентного сортирования двукратно повысило выявление потери гетерозиготности с помощью STR-анализа при меньшем уровне бластов по данным миелограммы и иммунофенотипирования на момент анализа. С другой стороны, предполагая различия в клиническом значении потери гетерозиготности того или иного гаплотипа HLA, идентификация последнего с использованием STR-анализа представляется невозможной.

Согласно литературным данным, наиболее широко применяется метод локус-специфичной ПЦР в целях идентификации потери гетерозиготности HLA на основе коммерческой тест-системы KMR. Данная методика позволяет обнаруживать потерю HLA при низких значениях реципиентного химеризма, а значит, делает возможным более раннее обнаружение HLA LOH. Мы наблюдали согласованные результаты между HLA-KMR и STR во всех анализированных случаях. Существенным недостатком данной методики является ограниченный набор информативных HLA-маркеров, включающий 10 геномных маркеров. Вместе с тем идентификация потери гетерозиготности HLA при невысоких значениях уровня реципиентного химеризма зачастую проблематична в связи с низкими показателями специфичности и чувствительности коммерческой тест-системы.

На этом фоне метод NGS является наиболее перспективным, позволяющим провести идентификацию утраченного локуса с возможностью полуколичественного анализа. При этом возможны модификации метода, позволяющие повысить его чувствительность за счет увеличения количества прочтений.

### Заключение

Согласно полученным данным, анализ STR-полиморфизма в целях идентификации потери гетерозиготности является информативным и доступным методом для реализации в большинстве специализированных лабораторий. При этом сравнительно невысокая чувствительность исследования может быть преодолена путем предварительного сортирования опухолевого клона за счет aberrантной экспрессии поверхностных маркеров. Вместе с тем при необходимости повышения разрешающей способности теста и идентификации делецированного локуса более целесообразным является использование метода NGS.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng H.T., Peng Z.H., Li S., He L. Loss of heterozygosity analyzed by single nucleotide polymorphism array in cancer. *World J Gastroenterol.* 2005;11(43):6740–4. doi: 10.3748/wjg.v11.i43.6740.
- Martínez-Jiménez F., Priestley P., Shale C., Baber J., Rozemuller E., Cuppen E. Genetic immune escape landscape in primary and metastatic cancer. *Nat Genet.* 2023;55:820–31. doi: 10.1038/s41588-023-01367-1.
- Brastianos P.K., Carter S.L., Santagata S., Cahill D.P., Taylor-Weiner A., Jones R.T., Van Allen E.M., Lawrence M.S., Horowitz P.M., Cibulskis K. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov.* 2015;5:1164–77. doi: 10.1158/2159-8290.
- McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., Rowan A.J., Watkins T.B.K., Wilson G.A., Birkbak N.J., Veeriah S., Van Loo P., Herrero J., Swanton C.; TRACERx Consortium. Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution. *Cell.* 2017;171(6):1259–71. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.001.
- Rosenthal R., Cadieux E.L., Salgado R., Bakir M.A., Moore D.A., Hiley C.T., Lund T., Tanić M., Reading J.L., Joshi K., Henry J.Y., Ghorani E., Wilson G.A., Birkbak N.J., Jamal-Hanjani M., Veeriah S., Szallasi Z., Loi S., Hellmann M.D., Feber A., Chain B., Herrero J., Quezada S.A., Demeulemeester J., Van Loo P., Beck S., McGranahan N., Swanton C.; TRACERx consortium. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature.* 2019;567(7749):479–85. doi: 10.1038/s41586-019-1032-7.
- Montesion M., Murugesan K., Jin D.X., Sharaf R., Sanchez N., Guria A., Minker M., Li G., Fisher V., Sokol E.S., Pavlick D.C., Moore J.A., Braly A., Singal G., Fabrizio D., Comment L.A., Rizvi N.A., Alexander B.M., Frampton G.M., Hegde P.S., Albacker L.A. Somatic HLA Class I Loss Is a Widespread Mechanism of Immune Evasion Which Refines the Use of Tumor Mutational Burden as a Biomarker of Checkpoint Inhibitor Response. *Cancer Discov.* 2021;11(2):282–92. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
- Tamaki K., Morishima S., Suzuki S., Shigenari A., Nomura I., Yokota Y., Morichika K., Nishi Y., Nakachi S., Okamoto S., Karube K., Fukushima T., Shiina T., Masuzaki H. Somatic Mutations and Loss of Heterozygosity of HLA Genes Are Frequently Occurred and Tightly Associated with Poor Prognosis in Adult T Cell Leukemia-Lymphoma. *Blood* 2019;134(Suppl.\_1):2785. doi: 10.1182/blood-2019-128070.
- Vago L., Perna S.K., Zanussi M., Mazzi B., Barlassina C., Stanghellini M.T., Perrelli N.F., Cosentino C., Torri F., Angius A., Forno B., Casucci M., Bernardi M., Peccatori J., Corti C., Bondanza A., Ferrari M., Rossini S., Roncarolo M.G., Bordignon C., Bonini C., Ciceri F., Fleischhauer K. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;361:478–88. doi: 10.1056/NEJMoa0811036.
- Crucitti L., Crocchiolo R., Toffalori C., Mazzi B., Greco R., Signori A. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2015;29:1143–52. doi: 10.1038/leu.2014.314.
- Vago L., Toffalori C., Ahci M., Lange V., Lang K., Todaro S. Incidence of HLA Loss in a Global Multicentric Cohort of Post-Transplantation Relapses: Results from the HlaLoss Collaborative Study. *Blood.* 2018;132:818. doi: 10.1182/blood-2018-99-112142.
- Muniz P., Kwon M., Carbonell D., Chicano M., Bailen R., Oarbeascoa G. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front Immunol.* 2021;12:642087. doi: 10.3389/fimmu.2021.642087.
- Montesion M., Murugesan K., Jin D.X., Sharaf R., Sanchez N., Guria A., Minker M., Li G., Fisher V., Sokol E.S., Pavlick D.C., Moore J.A., Braly A., Singal G., Fabrizio D., Comment L.A., Rizvi N.A., Alexander B.M., Frampton G.M., Hegde P.S., Albacker L.A. Somatic HLA Class I Loss Is a Widespread Mechanism of Immune Evasion Which Refines the Use of Tumor Mutational Burden as a Biomarker of Checkpoint Inhibitor Response. *Cancer Discov.* 2021;11(2):282–92. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
- Wang A., Li W., Zhao F., Zheng Z., Yang T., Wang S., Yan J., Lan J., Fan S., Zhao M., Shen J., Li X., Yang T., Lu Q., Lu Y., Bai H., Zhang H., Cai D., Wang L., Yuan Z., Jiang E., Zhou F., Song X. Clinical Characteristics and Outcome Analysis for HLA Loss Patients Following Partially Mismatched Related Donor Transplantation Using HLA Chimerism for Loss of Heterozygosity Analysis by Next-Generation Sequencing. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221102902. doi: 10.1177/09636897221102902.
- Filip I., Wang A., Kravets O., Orenbuch R., Zhao J., Perea-Chamblee T.E., Manji G.A., López de Maturana E., Malats N., Olive K.P., Rabadan R. Pervasiveness of HLA allele-specific expression loss across tumor types. *Genome Med.* 2023;9:15(1):8. doi: 10.1186/s13073-023-01154-x.
- Johansson T., Partanen J., Saavalainen P. HLA allele-specific expression: Methods, disease associations, and relevance in hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2022;13:1007425. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007425.
- Ahci M., Toffalori C., Bouwmans E., Crivello P., Brambati C., Pultrone C. A new tool for rapid and reliable diagnosis of HLA loss relapses after HSCT. *Blood.* 2017;130(10):1270–3. doi: 10.1182/blood-2017-05-784306.
- Linjama T., Impola U., Niittyvuopio R., Kuittinen O., Kaare A., Rimpiläinen J., Volin L., Peräsaari J., Jaatinen T., Lauronen J., Saarinen T., Juvonen E., Partanen J., Koskela S. Conflicting HLA assignment by three different typing methods due to the apparent loss of heterozygosity in the MHC region. *HLA.* 2016;87(5):350–5. doi: 10.1111/tan.12770.
- Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Рахманова Ж.З., Кожокар П.В., Фролова А.С., Осипова А.А., Рябенко С.В., Козлов Д.В., Гиндина Т.Л., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2):44–53. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53. [Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., Ivanova N.E., Rakhmanova Zh.Z., Kozhokar P.V., Frolova A.S., Osipova A.A., Ryabenko S.V., Kozlov D.V., Gindina T.L., Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(2):44–53. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 03.11.2023. Принята в печать: 09.12.2023.

Article was received by the editorial staff: 03.11.2023. Accepted for publication: 09.12.2023.

# Пилотное клиническое исследование ДНК-вакцинации против нейробластомы: дизайн исследования и промежуточные результаты

И.В. Пролесковская<sup>1</sup>, А.Н. Мелешко<sup>1</sup>, Е.П. Вашкевич<sup>1</sup>, Н.Е. Конопля<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной

Контактные данные: Александр Николаевич Мелешко [meleshko@tut.by](mailto:meleshko@tut.by)

**Введение.** Мы сообщаем промежуточные результаты пилотного клинического испытания терапевтической ДНК-вакцинации пациентов с нейробластомой (НБ) (NCT04049864).

**Цель исследования** — проверить безопасность и иммуногенность ДНК-вакцинации против НБ.

**Материалы и методы.** В статье приведены данные о 6 больных, закончивших вакцинацию. Определены критерии включения и исключения пациентов. Клинический протокол включает форму и дозы вакцины, временную схему вакцинации и сопроводительную терапию. Для всех пациентов проводился анализ минимальной остаточной болезни методом количественной полимеразной цепной реакции, измерение Т-клеточного иммунного ответа методом ELISpot и антительного ответа методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Вакцина хорошо переносилась пациентами с минимальными побочными симптомами. Т-клеточный иммунный ответ оценивался через 2 нед после каждого курса вакцинации и был положительным у 5 из 6 больных. Антительный иммунный ответ был выявлен у 1 пациента. Пять из 6 больных живы и находятся в клинической ремиссии на 01.11.2022. Бессобытийная выживаемость вакцинированных пациентов составила  $82 \pm 18\%$  против  $29 \pm 11\%$  в контрольной группе ( $p = 0,03$ ).

**Ключевые слова:** нейробластома, ДНК-вакцина, противоопухолевый иммунный ответ

**Для цитирования:** Пролесковская И.В., Мелешко А.Н., Вашкевич Е.П., Конопля Н.Е. Пилотное клиническое исследование ДНК-вакцинации против нейробластомы: дизайн исследования и промежуточные результаты. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):34–43.

## Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, главный внештатный детский онкогематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, e-mail: [proleskai@mail.ru](mailto:proleskai@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

А.Н. Мелешко: к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетических биотехнологий РНПЦ ДОГИ, e-mail: [meleshko@tut.by](mailto:meleshko@tut.by); <https://orcid.org/0000-0001-6964-3635>

Е.П. Вашкевич: заведующий лабораторией иммунологических исследований РНПЦ ДОГИ, e-mail: [katsiaryna.vashkevich@gmail.com](mailto:katsiaryna.vashkevich@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5105-3757>

Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник группы химиотерапии лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, e-mail: [n.konoplya@mail.ru](mailto:n.konoplya@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

## Вклад авторов

И.В. Пролесковская: автор клинического протокола и куратор исследования, сбор данных о пациентах, подготовка текста статьи

А.Н. Мелешко: разработчик ДНК-вакцины, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

Е.П. Вашкевич: выполнение иммунологических анализов

Н.Е. Конопля: научный руководитель исследования, редактирование статьи

## Pilot clinical trial of DNA vaccination against neuroblastoma: study design and preliminary results

I.V. Proleskovskaya<sup>1</sup>, A.N. Meleshko<sup>1</sup>, E.P. Vashkevich<sup>1</sup>, N.E. Konoplya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus; ag. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus

**Introduction.** We report preliminary results of a pilot clinical trial of therapeutic DNA vaccination of patients with neuroblastoma (NCT04049864).

**The aim of the study** — is to test the safety and immunogenicity of DNA vaccination against neuroblastoma.

**Materials and methods.** The results of 6 patients who completed vaccination are summarized in the article. Inclusion and exclusion criteria for patients are defined. The clinical protocol included vaccine form and doses, timed vaccination regimen, and concomitant therapy. Minimal residual disease was analyzed for all patients by quantitative polymerase chain reaction, measurement of T-cell immune response by ELISpot and antisense response by ELISA.

**Results.** The vaccine was well tolerated by patients with minimal adverse symptoms. T-cell immune response was evaluated two weeks after each course of vaccination and was positive in 5 of 6 patients. An antisense immune response was detected in 1 patient. 5 out of 6 patients are alive and in clinical remission as of 11/01/2022. Event-free survival of vaccinated patients was  $82 \pm 18\%$  vs  $29 \pm 11\%$  of controls ( $p = 0.03$ ).

**Key words:** neuroblastoma, DNA vaccine, antitumor immune response

**For citation:** Proleskovskaya I.V., Meleshko A.N., Vashkevich E.P., Konoplya N.E. Pilot clinical trial of DNA vaccination against neuroblastoma: study design and preliminary results. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):34–43.

#### Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Chief Supernumerary Pediatric Oncohematologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

A.N. Meleshko: Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Genetic Biotechnologies of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: meleshko@tut.by; <https://orcid.org/0000-0001-6964-3635>

E.P. Vashkevich: Head of the Laboratory of Immunological Research of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: katsiaryna.vashkevich@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5105-3757>

N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Chemotherapy Group of the Laboratory of Photodynamic Therapy and Hyperthermia of the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

#### Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: author of the clinical protocol and coordinator of the protocol, collection of patient data, preparation of the text of the article

A.N. Meleshko: DNA vaccine developer, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article

E.P. Vashkevich: performance of immunologic analyses

N.E. Konoplya: scientific supervisor of the study, edition of the article

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

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

## Введение

Нейробластома (НБ) — наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль в детском возрасте. Эффективное лечение пациентов с НБ группы высокого риска остается серьезной проблемой детской онкологии, поскольку прогноз остается неблагоприятным даже после высокодозной химиотерапии (ХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Только развитие новых альтернативных стратегий лечения, в том числе иммунотерапии (ИТ), является возможным путем улучшения прогноза этого заболевания.

В настоящее время классические подходы лечения онкологических заболеваний — ХТ, лучевая терапия, хирургия — приближаются к пределу своей эффективности. Все большее значение в лечении этих тяжелых заболеваний приобретают новые биологические, биотехнологические, биомедицинские подходы, расширяющие терапевтические возможности современной медицины. К ним можно отнести следующие направления: клеточные технологии, включающие культуры *in vitro* и *ex vivo* клеток и тканей, в том числе стволовых или дифференцированных, а также применение генетически-модифицированных клеток, проведение ауто-ТГСК и аллогенной ТГСК, использование эмбриональных стволовых клеток, иммунобиотехнологий, генотерапии, тканевой инженерии и их комбинаций.

Новое направление ИТ — противоопухолевые вакцины — появилось 2 десятилетия назад в связи с открытием нескольких опухоль-специфичных антигенов, которые способны вызывать протективный иммунитет и подавлять развитие опухоли главным образом за счет включения ветви иммунного ответа, связанного с появлением специфичных цитотоксических CD8-лимфоцитов, устраняющих опухолевые клетки [1]. Поскольку опухоль является аутологичной тканью организма, экспрессия опухолевыми

клетками специфических белков, которые могли бы распознаваться иммунной системой, довольно редкое событие. В связи с этим противоопухолевый иммунитет обычно слабый, а поиск этих антигенов очень затруднителен. В настоящее время, несмотря на активный поиск новых опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА), известны лишь несколько из них с доказанной активацией иммунитета. К таким антигенам относятся: простат-специфические антигены (PSA и PSMA), тирозиназа при меланоме, идиотип опухолевого иммуноглобулина при В-клеточных лимфомах, тирозин-гидроксилаза (ТН) при НБ, а также «герминальные раковые гены» *MAGE-A1*, *MAGE-A3*, *NY-ESO-1* в ряде солидных опухолей, включая карциномы, меланому и саркомы.

Существуют различные формы противоопухолевых вакцин, включающие синтезированные пептиды, рекомбинантные белки, лизаты опухолевых клеток, стимулированные дендритные клетки или модифицированные опухолевые клетки. ДНК-вакцины состоят из кольцевых конструкций ДНК, кодирующих антиген и другие костимулирующие последовательности, созданные на основе бактериальных плазмид [2, 3]. Отдельную группу ДНК-вакцин образуют вакцины, доставляемые с помощью вирусных векторов (ретровирусных, лентивирусных, аденовирусных и аденоассоциированных вирусов) [4]. Плазмидные ДНК-вакцины (иногда называемые «голыми» (naked DNA-vaccines)) вводятся обычно в виде раствора внутримышечно [5], хотя эффективность иммунизации невысока. Для увеличения иммуногенности ДНК-вакцин используют разный набор генов-костимуляторов, включенных в конструкцию вакцины, а также разные способы доставки. Наилучшим вариантом доставки ДНК-вакцины является электропорация в месте инъекции. Применение электропорации ограничено необходимостью в дорогостоящем оборудовании и болезненной процедурой введения. Вторым по

распространенности вариантом является включение ДНК в комплексы (наночастицы) с синтетическим или натуральным носителем, в качестве которого используют катионные полимеры (полиэтиленмин (ПЭИ), полилизин, хитозан) либо липиды (фосфотидилхолин, фосфотидилэтанолмин и аналоги) [6]. Наиболее изученным и экспериментально успешным является использование частиц ДНК с ПЭИ [7]. ПЭИ является сильным трансфецирующим реагентом (переносит ДНК через клеточные мембраны), а также обладает выраженными адьювантными свойствами [8].

Следующим способом вакцинации являются аттенуированные (ослабленные) штаммы бактерий и дрожжей, в которые вводится ДНК-вакцина, после чего суспензия микроорганизмов принимается перорально [9]. Наибольшее применение получили пероральные вакцины, основанные на штаммах *Salmonella* и *Listeria*. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний ДНК-вакцины, доставляемой в бактериях штамма *Salmonella typhi* Ty21a (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01486329) (2011–2015) [10] и бактериях *Listeria monocytogenes* [11] против рака поджелудочной железы. Совокупность результатов завершенных клинических испытаний ДНК-вакцин показывает улучшение безрецидивной и общей выживаемости вакцинированных пациентов.

Началу собственных пилотных клинических испытаний предшествовал длительный период доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* на животной модели. В частности, отработан метод трансфекции клеток с помощью различных изомеров ПЭИ, охарактеризованы размер и заряд наночастиц ДНК-ПЭИ, проверена безопасность применения ДНК-ПЭИ на мышцах с определением максимальной безопасной дозы (полулетальная концентрация при внутримышечной инъекции оказалась недостижима). За основу бактериальной вакцины был взят штамм SL7207 *Salmonella enterica* (aroA аттенуированный мутант), описанный ранее [9]. Методом транспозонного мутагенеза нами проведена дополнительная аттенуация штамма SL7207 с внесением мутации в гене *guaAB*; полученный штамм *Salmonella enterica* (aroA *guaAB*) получил название SS2017 [12]. Проведено детальное исследование безопасности максимальной переносимой дозы бактерий на животных (более  $10^{11}$  КОЕ, полулетальная доза не достигнута). По результатам доклинического испытания эффективности вакцинации доказана иммуногенность ДНК-вакцины против НБ при введении как в составе наночастиц ДНК-ПЭИ, так и в бактериальной форме, и при совместном (бустерном) применении. Иммунизация животных ДНК-вакциной имела терапевтический эффект, выраженный в замедлении роста опухоли или ее исчезновении у части мышей [12, 13]. Наконец, к моменту подготовки настоящего протокола в течение 3 лет проводится клиническое исследование идиотипической ДНК-вакцинации взрослых пациентов с лимфомами с использованием ДНК-ПЭИ и бактериальной формы вакцины. Выпол-

нено около 50 инъекций вакцины с ДНК-ПЭИ и более 20 приемов бактериальной вакцины. Ни в одном случае вакцинация не сопровождалась токсичностью выше Grade 2 (CTCAE v3.0). Иммуногенность ДНК-вакцины у взрослых пациентов была зафиксирована после бустерной вакцинации (ДНК-ПЭИ + бактерии) и сопровождалась регрессией опухоли и достижением молекулярной ремиссии [14]. Указанные результаты позволяют авторам обосновать целесообразность проведения пилотного клинического исследования ДНК-вакцины против НБ. Применение вакцины не сопровождается дополнительными рисками.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование включены 8 пациентов с НБ, 7 из них с рецидивами заболевания и 1 после завершения лечения 1-й линии. В статье приведены результаты 6 больных, закончивших вакцинацию. Во 2-й линии лечения 4 пациента получали применяемый в то время в Республике Беларусь противорецидивный протокол, включающий в себя 2 блока полихимиотерапии (ПХТ) N8, 2 блока ICE, терапию с метайодбензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), 3 из них — повторную ауто-ТГСК. Одному больному (M5) не удалось провести ТГСК вследствие невозможности выполнить забор стволовых клеток периферической крови (ПСК). Один пациент (B2) получал RIST-протокол (по настоянию родителей) и в последующем гаплоидентичную ТГСК от отца. Пациенту S6 выполнена химиоиммунотерапия накситамабом в Испании. Два больных перед ДНК-вакцинацией имели полный ответ (ПО) на лечение, 4 — частичный (ЧО).

### Критерии включения в протокол

1. Диагноз рецидива НБ с обязательным морфологическим/цитологическим подтверждением.
2. Наличие опухолевой ткани для биопсии.
3. Достижение с помощью стандартных методов терапии ответа опухоли на лечение — ЧО и более.
4. Физический статус по шкале ECOG — 0–2.
5. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 мес.
6. Возраст — от 1 до 20 лет.
7. Показатели клеточного иммунитета крови: лимфоциты — не менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ .
8. Наличие письменного информированного согласия пациента и его родителей (законных представителей) на участие в данном протоколе.
9. Комплаентность родителей (законных представителей) и самого пациента при участии в протоколе исследования.

### Критерии исключения из исследования

A — основанные на данных анамнеза:

1. Наличие любого первичного иммунодефицита.
2. Наличие первично-множественной злокачественной опухоли.
3. Наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе (кроме тиреоидита).
4. Поливалентная аллергия.

5. Тяжелые заболевания, в том числе протекающие с выраженными симптомами, не леченные воспалительные и инфекционные процессы, из-за которых пациент не может получать лечение в соответствии с протоколом исследования.

6. Социально-экономические или географические обстоятельства, которые не могут гарантировать должное соблюдение требований протокола лечения и дальнейшего наблюдения.

Б — основанные на данных лабораторного обследования непосредственно перед вакцинацией:

1. Отсутствие экспрессии в ткани опухоли 2 антигенов и более, используемых в протоколе.

2. Уровень лейкоцитов периферической крови  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $< 80 \text{ г/л}$ .

3. Положительные тесты на вирус иммунодефицита человека, гепатит В или С.

4. Выраженное нарушение функции печени — уровни АСТ/SGOT или АЛТ/SCPT превышают верхнюю границу нормы в 5 раз и более.

#### Клинический протокол

Испытание представляло пилотное, нерандомизированное, открытое исследование ДНК-вакцинации. Протокол был утвержден ученым советом РНПЦ ДОГИ и одобрен этическим комитетом 9 января 2019 г., после чего инструкция по применению метода утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 060-0621). Информированное согласие было подписано родителями всех пациентов перед началом вакцинации. Ей предшествовал период времени на иммунное восстановление в течение 2–3 мес от проведения последней ауто-ТГСК. В период, предшествующий вакцинации, пациенты могут получать метрономную терапию по протоколу лечения НБ, которую следует остановить за неделю до начала вакцинации. Перед и во время вакцинации проводят сопроводительную иммуно- и антиангиогенную терапию, включающую циклофосфамид, пропранолол, цеlexоксид и леналидомид. Циклофосфамид назначается за 3 дня до начала 1-го курса вакцинации в разовой дозе  $300 \text{ мг/м}^2$ . Леналидомид назначается в дозе  $25 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  курсом из 3 нед, начиная за 7 дней до первой вакцинации и завершая в день последней вакцинации каждого блока. Пропранолол в дозе  $2 \text{ мг/кг}$  и цеlexоксид  $400 \text{ мг/м}^2$  применяются в режиме метрономной терапии на протяжении 3 курсов вакцинации. Вакцинация проводится повторно с интервалом в 1 нед ( $\pm 3$  рабочих дня). Каждая вакцинация включает инъекцию и прием капсулы с дозой бактерий. Один блок включает 3 введения вакцин против одного антигена. Каждый последующий блок включает новый (дополнительный) антиген и/или повторение вакцины с прежним антигеном при недостаточно выраженном иммунном ответе (рис. 1). Стандартный курс вакцинации включает 3 блока с интервалом в 2 нед. В течение 10 дней до начала вакцинации и в течение

10 дней после завершения курса проводится пункция костного мозга (КМ) для анализа минимальной остаточной болезни (МОБ). При каждой вакцинации пациент получал внутримышечную инъекцию  $500 \text{ мкг}$  ДНК и капсулу, содержащую  $10^9$  КОЕ аттенуированного штамма *Salmonella* с той же плазмидой.

#### Получение вакцины

##### Выбор антигена

Материал удаленной опухоли или биопсии был подвергнут иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для измерения экспрессии OAA TH, Phox2B, MAGEA1, MAGEA3, Survivin, PRAME. Выбор антигенов для вакцинации каждого пациента обусловлен частотой их встречаемости и лабораторным подтверждением экспрессии. TH и Phox2B присутствуют во всех случаях типичной НБ и нуждаются в подтверждении только в случае очень низкоспецифичной НБ с атипичной цитологией. Остальные антигены требуют подтверждения методами ИГХ и ПЦР. Вакцинация включает один из гистоспецифичных антигенов TH или Phox2B и 1–2 опухолевых антигена, как минимум один из которых из семейства cancer-testis antigen.

##### Инъекционная вакцина

Водный раствор плазмидной ДНК обладает крайне низкой иммуногенностью по причине быстрого разрушения нуклеазами и очень низкой вероятности проникновения в ядро клетки (трансфекции). Для вакцинации используют разные способы доставки вакцин в клетку [15], среди которых конъюгаты с катионными или липидными полимерами (наночастицы) и электропорация. В качестве полимерного носителя мы используем линейный ПЭИ с молекулярной массой  $20 \text{ кДа}$  как оптимальный для вакцинации *in vivo* по результатам наших доклинических испытаний.

Конструкция рекомбинантного белка включает в себя лидерный пептид (t-PA), кДНК антигена, соединенный через AAAGPGP линкер с белком PVXCP, и клонирована в вектор pING. Плазмиды проходят проверку методом полного секвенирования. Плазмидную ДНК выделяли набором MaxiPrep Kit (Life Technologies), растворяли в стерильном буфере DPBS.

Линейный ПЭИ ( $20 \text{ кДа}$ ) (Sigma) использовали для приготовления комплекса с плазмидной ДНК в соотношении 1:1,5 (ДНК:ПЭИ), как описано ранее [13, 20]. Плазмидную ДНК ( $500 \text{ мкг}$ ) и ПЭИ ( $75 \text{ мкл}$  исходного раствора  $10 \text{ мг/мл}$ ) разбавляли 5 % глюкозой до  $4 \text{ мл}$ . Образование комплексов проводилось путем добавления раствора ДНК к ПЭИ по каплям перед инъекцией.

##### Пероральная вакцина

Бактериальная вакцина была получена на основе нового аттенуированного штамма (aroA, guaB) *Salmonella enterica serovar typhimurium* — SS2017, куда путем электропорации вводили ДНК-вакцину. Бактерии, содержащие плазмиду с ДНК-вакциной, для

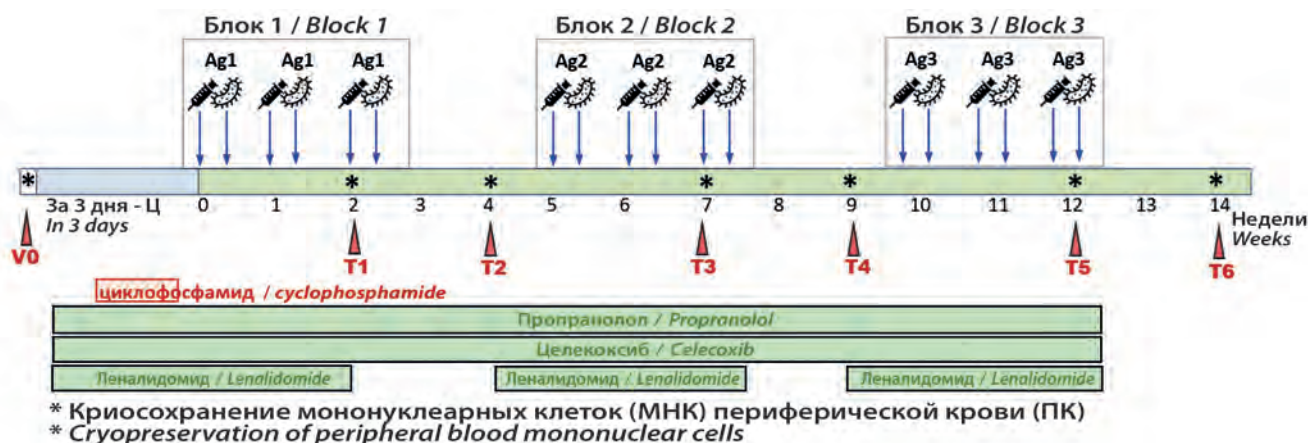


Рис. 1. Детальная схема вакцинации и точки забора периферической крови для иммунологических тестов

Fig. 1. Detailed vaccination scheme and peripheral blood collection points for immunologic tests

каждого антигена отбирали на среде с канамицином и хранили до применения. В ходе приготовления вакцины культуру вакцинального штамма размораживали, наращивали в присутствии канамицина в среде Terrific broth 18 ч при 37 °C с перемешиванием, после чего бактериальную суспензию отмывали физраствором, концентрировали в 200 мкл, смешивали с равным объемом глицерола и помещали в желатиновую капсулу с охлаждением. Доза 10<sup>9</sup> КОЕ измерялась для каждого пациента методом серийных разведений и подсчета колоний.

#### Анализ минимальной остаточной болезни

Материалом для исследования является аспират КМ. Лейкоциты выделяют методом лизиса эритроцитов в RCLB буфере. РНК выделяют с помощью TRIzol (Invitrogen, США) согласно инструкции. Один микрограмм РНК отжигали с 200 нг рэндом-праймеров (Invitrogen, США) нагревом до 65 °C и охлаждением до 4 °C. Синтез кДНК проводили в 20 мкл реакционной смеси с 0,5 мМ dNTP Mix, 1 мкл RNAsin (Promega) и 1 мкл SuperScript™ III Reverse Transcriptase (Thermo Fisher Scientific). Мишенями для мониторинга остаточной (диссеминированной) болезни были гены *Phox2B* и *TH*. Количественную ПЦР в реальном времени выполняли в 20 мкл смеси с TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) с добавлением 5 мкл кДНК, 500 нг каждого праймера и 150 нг ТМ-пробы. Измерения и контроли ставили в триплетах на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Расчет МОБ проводили по методу  $\Delta\Delta C_t$  относительно контрольного гена *GUS*. Положительным оценивался результат измерения с любым уровнем *Phox2B* и *TH* > 0,0002.

#### Иммунологическое исследование

Т-клеточный ответ измеряли по продукции интерферона гамма лимфоцитами при стимуляции пептидной библиотекой антигена методом ELISpot. Криосохраненные МНК ПК до и после вакцинации размораживали, помещали в культуру, стимулировали фитогемагглютинином (ФГА) (2 мкг/мл) в течение 3 дней, после чего инкубировали в среде RPMI-1640

(Gibco) с 10 % эмбриональной телячьей сывороткой (Gibco) в присутствии 300 U/mL recombinant IL-2 (Ронколейкин, «НПК «БИОТЕХ», Россия) при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> в течение недели. ELISpot выполняли с использованием набора ELISpot Plus: Human IFN- $\gamma$  (ALP) 237 (Mabtech). В 96-луночную плашку, покрытую связывающими антителами, вносили 250 тыс. клеток и стимулировали 40 ч с пептидной библиотекой антигенов, белком PVXCP. ФГА или пептидную библиотеку цитомегаловируса (Mabtech) использовали для положительного контроля, среду антигена — для отрицательного. На 2-е сутки плашку отмывали, обрабатывали детектирующими антителами и конъюгатом ALP и субстратом BCIP/NBT для визуализации спотов. Подсчет спотов выполняли на аппарате AID iSpot Spectrum (AID GmbH) и обрабатывали программой EliSpot Software Version 7.x. Трехкратный прирост количества спотов (интерферон гамма-продуцирующих Т-клеток) в поствакцинальном образце клеток по сравнению с превакцинальным расценивался как положительный ответ.

Антителы измеряли методом иммуноферментного анализа против белка PVXCP. Покрытые антигеном плашки инкубировали с разведенной сывороткой пациентов и после отмывки окрашивали HRP-мечеными античеловеческими антителами (Thermo Fisher Scientific, Литва). После 1 ч инкубации плашку отмывали и обрабатывали раствором субстрата ТМБ. Абсорбция 450 нм фиксировалась на аппарате Clariostar (BMG, Германия). Трехкратное повышение титра антител в поствакцинальном образце клеток по сравнению с превакцинальным расценивалось как положительный ответ.

#### Результаты

##### Характеристика пациентов

Шесть больных были включены в исследование с 2019 по 2022 г. и получили как минимум 3 полных курса вакцинации, двое из них — дополнительно 3 курса вакцинации. Клиническая характеристика пациентов, получивших вакцинацию, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получивших вакцинацию

Table 1. Clinical characteristics of patients who received vaccination

| Пациент<br>Patient<br>TH/<br>PHOX2B | Ста-<br>дия<br>Stage | Возраст<br>Age                        | Цитогене-<br>тика<br>опухоли<br>Tumor<br>cytogenetics                        | Вид реци-<br>дива<br>Type of<br>relapse | Лечение 2-й<br>линии до вак-<br>цинации<br>2 <sup>nd</sup> line<br>treatment before<br>vaccination | Ответ на<br>терапию перед<br>вакцинацией<br>Response to<br>therapy before<br>vaccination | МОБ до вак-<br>цинации TH/<br>PHOX2B<br>MRD before<br>vaccination | МОБ через 1 мес<br>после вакцина-<br>ции TH/PHOX2B<br>MRD 1 month<br>after vaccination | Антигены<br>для вакци-<br>нации<br>Antigens for<br>vaccination |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| B1*                                 | 4-я                  | 10 лет 1 месяц<br>10 years 1 month    | Без<br>специ-<br>фических<br>аббераций<br>Without<br>specific<br>aberrations | Генерализованный<br>Generalized         | 2 N8 +<br>2 ICE +<br>MIBG +<br>ауто-ТГСК                                                           | ЧО<br>Partial<br>response                                                                | 0                                                                 | 0                                                                                      | Phox2B,<br>TH,<br>PRAME                                        |
| B2                                  | 4-я                  | 6 лет 3 месяца<br>6 years 3 months    | del 11q,<br>Myc-N                                                            | Мяг-<br>котканый<br>Soft fabric         | RIST +<br>MIBG +<br>гапло-ТГСК                                                                     | ПО<br>Complete<br>response                                                               | 0                                                                 | 0                                                                                      | TH,<br>PRAME,<br>MAGEA3                                        |
| K3                                  | 4-я                  | 9 лет 7 месяцев<br>9 years 7 months   | Myc-N,<br>del 1p                                                             | Мяг-<br>котканый<br>Soft fabric         | 2 N8 + 2 ICE +<br>ауто-ТГСК                                                                        | ПО<br>Complete<br>response                                                               | 0                                                                 | 0                                                                                      | Phox2B,<br>TH,<br>Survivin                                     |
| M4*                                 | 4-я                  | 5 лет 6 месяцев<br>5 years 6 months   | del 1p,<br>del 11q,<br>17 gain                                               | Генерализованный<br>Generalized         | 2 N8 + 2 ICE +<br>ауто-ТГСК                                                                        | ЧО<br>Partial<br>response                                                                | 0                                                                 | 0                                                                                      | Phox2B,<br>TH,<br>PRAME,<br>Survivin                           |
| M5                                  | 4-я                  | 9 лет 4 месяца<br>9 years 4 months    | del 11q,<br>17gain                                                           | Мяг-<br>котканый<br>Soft fabric         | 1 N8 +<br>1 ICE + MIBG                                                                             | ЧО<br>Partial<br>response                                                                | 0                                                                 | 0                                                                                      | Phox2B,<br>TH,<br>Survivin                                     |
| S6                                  | 4-я                  | 9 лет 11 месяцев<br>9 years 11 months | Myc-N,<br>del 11q                                                            | Генерализованный<br>Generalized         | RIST + 2 ICE +<br>naxitamab (5)                                                                    | ЧО<br>Partial<br>response                                                                | 0                                                                 | 0                                                                                      | Phox2B,<br>TH,<br>PRAME                                        |

Примечание. \* — курсы вакцинации проведены дважды; N8, ICE — блоки ПХТ; RIST — противорецидивный протокол; MIBG — доза 12 мЗв; naxitamab — моноклональные анти-GD2-антитела; МОБ PHOX2B — МОБ, определяемая в КМ по экспрессии PHOX2B.

Note. \* — vaccination courses were carried out twice; N8, ICE — polychemotherapy blocks; RIST — anti-relapse protocol; MIBG — dose 12 mSv; naxitamab — monoclonal anti-GD2 antibodies.

### Безопасность и побочные эффекты

Побочные симптомы оценивали согласно Международной шкале токсичности CTCAE v5.0. Комбинированная вакцина была безопасна и хорошо переносилась пациентами. Локальная боль в месте инъекции в течение суток наблюдалась у половины больных. У пациента B1 наблюдалось повышение температуры до 37,5 °C после 2 введений. Побочных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта не было ни у одного из пациентов. Бактериологический анализ кала не выявил персистенции вакцинального штамма сальмонелл.

### Иммунный ответ

Сыворотку и моноклеарную фракцию клеток крови собирали у каждого пациента до, во время и после вакцинации в контрольных точках. Анализ продукции интерферона гамма при стимуляции лимфоцитов пептидной библиотекой антигена в тесте ELISpot выявил положительный иммунный ответ у 5/6 (83,3 %) пациентов как минимум в одной точке после вакцинации. У 1 больного (K3) увеличение количества реактивных лимфоцитов (спотов) не достигло 3-кратного критерия позитивности. Положительного ответа на все входящие в состав вакцин ОАА достигли 3/6 (50%) пациента (рис. 2).

Иммунный ответ в тесте ELISpot, выраженный в количестве спотов/млн лимфоцитов, составил 8–242 (медиана — 40). Кратный прирост в тесте ELISpot до/после вакцинации варьировал в пределах 1,4–16,3 (медиана — 4,4).

Попарное сравнение числа спотов до и после вакцинации для каждого антигена показало примерно одинаковую частоту и интенсивность ответа, достоверно для TH и Phox2B (рис. 3). Динамика иммунного ответа во времени показала сохранение положительного прежде ответа через месяц после последней вакцины для 5/8 (62 %) курсов вакцинации и снижение для 2/8 (25 %) курсов (табл. 2). Антительный иммунный ответ был выявлен у 1 пациента S6 (рис. 4).

### Клинический ответ

Для анализа результатов лечения мы сравнили данную группу пациентов с ретроспективной группой пациентов с НБ, имевших рецидив/прогрессию болезни и получивших во 2-й линии терапии ПХТ, MIBG, ауто-ТГСК, но не получавших пациент-специфической ДНК-вакцинации. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 3.

Как представлено в табл. 3, достоверных различий между группами по полу, возрасту, стадии заболевания, N-MYC-статусу, типу терапии в 1-й линии отмечено не было.

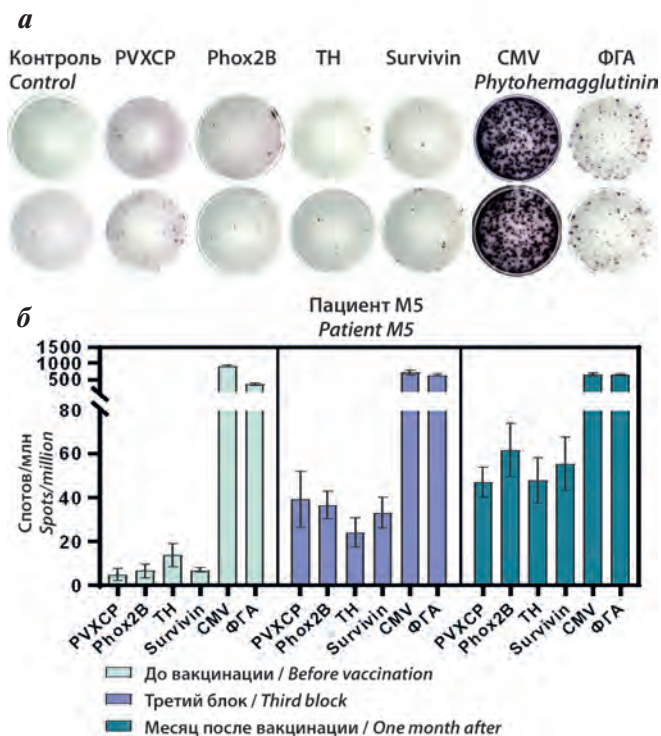


Рис. 2. Иммунный ответ пациента М5: а – пример анализа ELISpot иммунного ответа после 3-го блока (представлены дубликаты); б – динамика иммунного ответа в 3 точках на все антигены (среднее, SD). \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между пре- и поствакцинальным образцом (Mann–Whiney U-test)

Fig. 2. Immune response of patient M5: а – example of ELISpot analysis of the immune response after 3 blocks (duplicates are presented); б – dynamics of immune response at three points to all antigens (mean, SD). \* – significant differences ( $p < 0.05$ ) between pre- and post-vaccine sample (Mann–Whiney U-test)

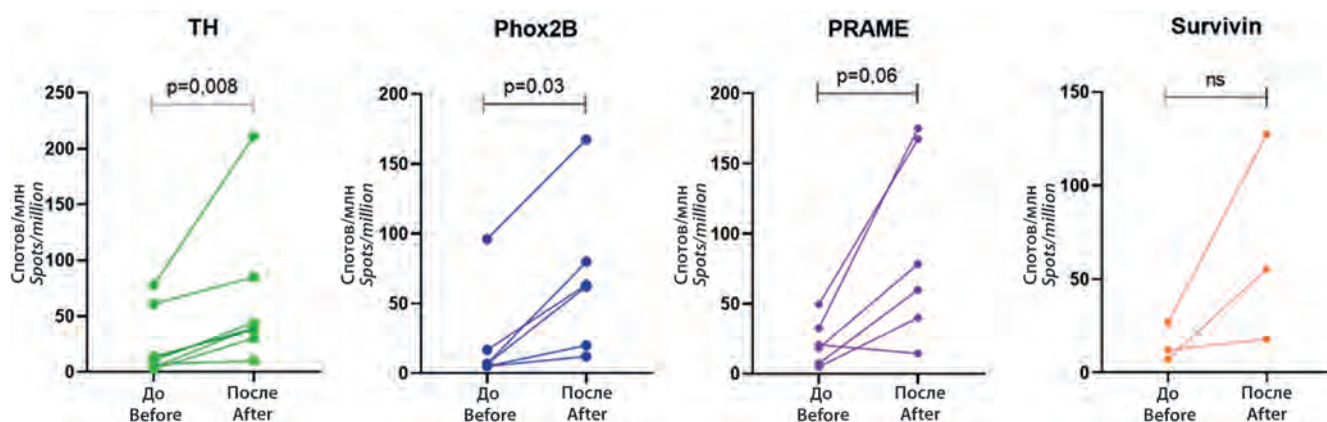


Рис. 3. Динамика Т-клеточного иммунного ответа у всех пациентов. Данные представлены для наибольшего ответа на каждый из антигенов до и после соответствующего блока. \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между пре- и поствакцинальным образцом (Wilcoxon test)

Fig. 3. Dynamics of T-cell immune response in all patients. Data are presented for the highest response to each antigen before and after the respective block. \* – significant differences ( $p < 0.05$ ) between the pre- and post-vaccine sample (Wilcoxon test)

При сравнении бессобытийной выживаемости (БСВ) в данных 2 группах пациентов и кумулятивной частоты развития рецидивов (КЧР) на 01.09.2022 были получены следующие данные:  $n = 6$ , БСВ –  $80 \pm 18 \%$  против  $n = 17$ , БСВ –  $29 \pm 11 \%$  ( $p = 0,03$ ), КЧР  $n = 6$ , 0 рецидивов  $0 \pm 10 \%$  против  $n = 17$ , 11 рецидивов  $64,7 \pm 13 \%$  ( $p = 0,013$ ) (рис. 5).

Полученные результаты являются предварительными, группы сравнения не велики. Однако данные результаты говорят о том, что обсуждаемая терапевтическая опция хорошо переносима, не токсична и может быть использована как элемент ИТ при лечении пациентов с НБ группы высокого риска как в рецидиве заболевания, так и в 1-й линии лечения.

### Обсуждение

Данное клиническое испытание является продолжением предшествующего исследования комбинированной формы ДНК-вакцины для лечения лимфом [14]. Выбранная форма вакцинации включает комбинацию внутримышечного введения конъюгата плазмидной ДНК с ПЭИ, которое сопровождалось бустом пероральной бактериальной вакцины. Плазмидные ДНК-вакцины обладают высокой безопасностью применения, но слабой иммуногенностью и сомнительной эффективностью. ПЭИ является известным трансфецирующим реагентом, который обеспечивает высокую эффективность трансфекции *in vitro* некоторых линий клеток. Конъюгат ДНК с ПЭИ позволяет улучшить проникновение ДНК в клетку, увеличить экспрессию антигена и, как следствие, иммуногенность ДНК-вакцин [7, 16–18].

Таблица 2. Сравнительная интенсивность максимального иммунного ответа, выраженная в среднем количестве спотов/млн клеток

Table 2. Comparative intensity of maximal immune response expressed as mean number of spots/million cells

| Пациент<br>Patient | Курс<br>Cours          | До вакцинации<br>Before vaccination | 1-й блок<br>1 <sup>st</sup> block | 2-й блок<br>2 <sup>nd</sup> block | 3-й блок<br>3 <sup>rd</sup> block | Спустя месяц<br>A month later |        |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------|
| B1                 | 1-й<br>1 <sup>st</sup> | 12,50                               | 40,00                             | 47,50                             | 30,00                             | 30,00                         | 1–10   |
| B1                 | 2-й<br>2 <sup>nd</sup> | 31,67                               | 40,00                             | 51,67                             | 80,00                             | 21,70                         | 10–20  |
| B2                 |                        | 20,81                               | 39,46                             | 52,59                             | 25,38                             | 17,38                         | 20–30  |
| K3                 |                        | 8,00                                | 10,00                             | 12,50                             | 15,00                             | 17,38                         | 30–40  |
| M4                 | 1-й<br>1 <sup>st</sup> | 96,04                               | 242,36                            | 224,3                             | 167,45                            | 155,5                         | 40–50  |
| M4                 | 2-й<br>2 <sup>nd</sup> | 60,83                               | 74,00                             | 85,00                             | 175                               | 130                           | 50–60  |
| M5                 |                        | 14,11                               | 8,26                              | 37,34                             | 39,88                             | 62,04                         | 60–100 |
| S6                 |                        | 16,73                               | 40,25                             | 60,00                             | 63,33                             | 60,00                         | > 100  |

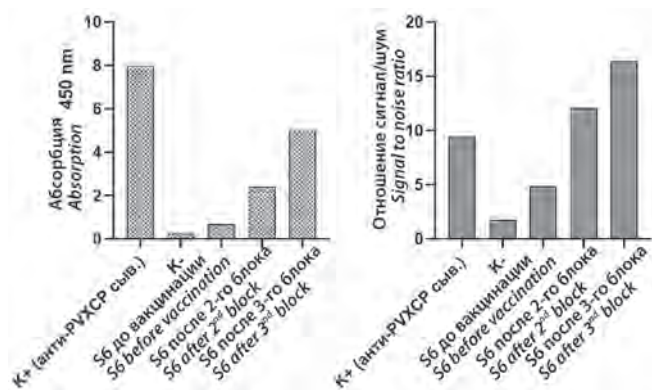
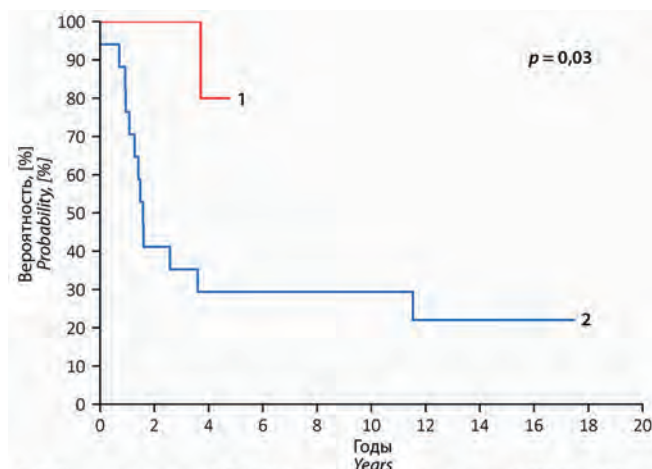


Рис. 4. Антительный ответ у пациента S6 против общего вакцинального белка иммуностимулятора PVXCP

Fig. 4. Antibody response in patient S6 against the common vaccine immunostimulatory protein PVXCP



1. ДНК-вакцинация: n = 6, БСВ 82 ± 18 % / DNA vaccination: n = 6, EFS 82 ± 18 %  
2. Контрольная группа: n = 17, БСВ 29 ± 11 % / Control group: n = 17, EFS 29 ± 11 %

Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для БСВ пациентов группы вакцинации и контрольной группы

Fig. 5. Kaplan–Meier curves for event-free survival of patients in the vaccination group and control group

Ряд исследований показал способность аттенуированных бактерий, содержащих плазмидную ДНК-вакцину, ингибировать рост опухоли в мышинных моделях [9, 19, 20]. Отдельные клинические испытания показали безопасность и иммуногенность бактериальных вакцин, как, например, применение anti-VEGFR-2 вакцины VXM01 у пациентов с раком поджелудочной железы [10, 21], однако недостаточную клиническую эффективность такой вакцины [22]. Наши доклинические исследования на мышинной модели НБ показали, что ДНК-ПЭИ конъюгат способен замедлять рост опухоли, а бактериальная и комбинированная вакцина — усиливать иммуногенность [12, 13]. На этом основании мы и применяли такой формат вакцинации, несмотря на недостаток клинических данных по использованию ДНК и бактериальных вакцин для НБ.

Для развития противоопухолевого клеточного иммунного ответа достаточно одного ОАА. При разработке испытания мы стремились таргетировать несколько антигенов на следующих основаниях. Опухоль бывает гетерогенна по экспрессии даже ключевых генов (белков), могут быть субпопуляции опухолевых клеток сильно или слабо экспрессирующих каждый из них. Иммуноселекция и клональная эволюция опухоли может приводить к снижению экспрессии антигена, к которому есть иммунный ответ, что влечет иммунологическое избегание опухоли. Два антигена и более затрудняют избегание иммунного ответа. К некоторым антигенам возможна более выраженная центральная толерантность. Разные белки представляют собой большой набор возможных эпитопов МНС-I и МНС-II классов. Наконец, некоторые опухолевые антигены имеют ограниченную частоту встречаемости или мозаичную экспрессию. Также описана экспрессия известных опухолевых антигенов из семейства cancer-testis antigens в стволовых опухолевых клетках, присутствующих в минорном количестве.

Таблица 3. Клиническая характеристика групп сравнения

Table 3. Clinical characteristics of the comparison groups

| Показатель<br>Parameter                                                       | Контрольная группа<br>Control group |       | ДНК-вакцинация<br>DNA vaccination |       | p       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|---------|
|                                                                               | n                                   | %     | n                                 | %     |         |
| Всего<br>Total                                                                | 17                                  | 100,0 | 6                                 | 100,0 |         |
| Пол<br>Gender                                                                 |                                     |       |                                   |       |         |
| мальчики<br>boys                                                              | 11                                  | 64,7  | 3                                 | 50,0  | 0,5257  |
| девочки<br>girls                                                              | 6                                   | 35,3  | 3                                 | 50,0  |         |
| Возраст<br>Age                                                                |                                     |       |                                   |       |         |
| минимум<br>min                                                                | 0,05                                |       | 2,78                              |       | 0,6523* |
| медиана<br>median                                                             | 4,25                                |       | 3,62                              |       |         |
| максимум<br>max                                                               | 7,71                                |       | 5,45                              |       |         |
| Стадия<br>Stage                                                               |                                     |       |                                   |       |         |
| 2В                                                                            | 1                                   | 5,9   | 0                                 | 0,0   | 0,5435  |
| 3-я                                                                           | 4                                   | 23,5  | 0                                 | 0,0   | 0,1911  |
| 4-я                                                                           | 12                                  | 70,6  | 6                                 | 100,0 | 0,1331  |
| Группа риска<br>Risk group                                                    |                                     |       |                                   |       |         |
| промежуточная<br>intermediate                                                 | 2                                   | 11,8  | 0                                 | 0,0   | 0,3792  |
| высокая<br>high                                                               | 15                                  | 88,2  | 6                                 | 100,0 |         |
| N-MYC-статус<br>N-MYC status                                                  |                                     |       |                                   |       |         |
| N-MYC+                                                                        | 6                                   | 35,3  | 3                                 | 50,0  | 0,5257  |
| N-MYC—                                                                        | 11                                  | 64,7  | 3                                 | 50,0  |         |
| Протокол лечения<br>в 1-й линии<br>1 <sup>st</sup> line treatment<br>protocol |                                     |       |                                   |       |         |
| NB2004                                                                        | 11                                  | 64,7  | 6                                 | 100,0 | 0,0905  |
| nb 199902                                                                     | 4                                   | 23,5  | 0                                 | 0,0   | 0,1911  |
| орес/ojes                                                                     | 2                                   | 11,8  | 0                                 | 0,0   | 0,3792  |
| ауто-ТГСК в 1-й<br>линии<br>auto-HSCT in the<br>1 <sup>st</sup> line          | 15                                  | 88,2  | 6                                 | 100,0 | 0,3792  |

Результаты вакцинации 6 пациентов показали хорошую переносимость и безопасность вакцинации даже у детей младшего возраста, ослабленных длительным лечением. Наиболее распространенным осложнением была боль в месте инъекции в течение 1–3 дней. В отдельных случаях после вакцинации наблюдались небольшое повышение температуры, недомогание или сонливость, которые проходили без лечения. Системных реакций более тяжелого уровня не было, как и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Применяемая схема вакцинации позволила достичь измеримой иммуногенности для большинства пациентов и всех антигенов. Т-клеточный иммунный ответ, определяемый в тесте ELISpot, оказался преобладающим над антителным ответом, выявленным только у 1 пациента. Подобная закономерность уже описана для ДНК-вакцин [14] и не является существенным ограничением, так как все используемые ОАА являются внутриклеточными и не распознаются антителами; однако такие результаты указывают на слабую экспрессию растворимого белка антигена трансфицированными в ходе вакцинации клетками.

Т-клеточный ответ можно количественно оценить в сравнении с положительными контролями теста ELISpot. ФГА является сильным митогеном и неспецифическим поликлональным активатором Т-клеток и может служить только в качестве технического контроля функциональной активности лимфоцитов и работоспособности самого теста. Более показательным является положительный контроль с пептидной библиотекой цитомегаловируса, к которому заведомо есть стабильный высокий иммунитет. Ответ на вирусные антигены требует презентации антигена Т-клеткам и отражает реальную интенсивность Т-клеточного иммунитета. По нашим результатам, Т-клеточный иммунитет к ОАА антигенам в 10–30 раз ниже, чем к вирусным антигенам. С одной стороны, такой результат отражает объективную низкую иммуногенность или полную толерантность иммунной системы к ОАА в сравнении с вирусными антигенами. С другой стороны, иммуногенность может быть усилена с применением сильных адъювантов.

В заключение следует сказать, что это исследование ДНК-вакцинации против НБ показало, что данная терапевтическая опция хорошо переносима, не токсична и может быть использована как элемент ИТ при лечении пациентов с НБ группы высокого риска как в рецидиве заболевания, так и в 1-й линии лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jäger E., Jäger D., Knuth A. Antigen-specific immunotherapy and cancer vaccines. *Int J Cancer* 2003;106(6):817–20. doi: 10.1002/ijc.11292.
- Stevenson F.K., Ottensmeier C.H., Rice J. DNA vaccines against cancer come of age. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(2):264–70. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.019.
- Rice J., Ottensmeier C.H., Stevenson F.K. DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(2):108–20. doi: 10.1038/nrc2326.
- Larocca C., Schlom J. Viral Vector-Based Therapeutic Cancer Vaccines. *Cancer J.* 2011;17(5):359–71. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182325e63.
- Timmerman J.M., Singh G., Hermanson G., Hobart P., Czerwinski D.K., Taidi B., Rajapaksa R., Caspar C.B., Van Beckhoven A., Levy R. Immunogenicity of a plasmid DNA vaccine encoding chimeric idiotype in patients with B-cell lymphoma. *Cancer Res.* 2002;62(20):5845–52. PMID: 12384547.
- van den Berg J.H., Nuijen B., Schumacher T.N., Haanen J.B.G., Storm G., Beijnen J.H., Hennink W.E. Synthetic vehicles for DNA vaccination. *J Drug Target.* 2010;18(1):1–14. doi: 10.3109/10611860903278023.
- Grant E.V., Thomas M., Fortune J., Klivanov A.M., Letvin N.L. Enhancement of plasmid DNA immunogenicity with linear polyethylenimine. *Eur J Immunol.* 2012;42(11):2937–48. doi: 10.1002/eji.201242410.
- Shen C., Li J., Zhang Y., Li Y., Shen G., Zhu J., Tao J. Polyethylenimine-based micro/nanoparticles as vaccine adjuvants. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5443–60. doi: 10.2147/IJN.S137980.
- Berger E., Soldati R., Huebener N., Hohn O., Stermann A., Durmus T., Lobitz S., Zenclussen A.C., Christiansen H., Lode H.N., Fest S. Salmonella SL7207 application is the most effective DNA vaccine delivery method for successful tumor eradication in a murine model for neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2013;331(2):167–73. doi: 10.1016/j.canlet.2012.12.026.
- Niethammer A.G., Lubenau H., Mikus G., Hohmann N., Leowardi C., Beckhove P., Akhisaroglu M., Ge Y., Springer M., Grenacher L., Buchler M.W., Koch M., Weitz J., Haefeli W.E., Schmitz-Winnenthal F.H. Double-blind, placebo-controlled first in human study to investigate an oral vaccine aimed to elicit an immune reaction against the VEGF-Receptor 2 in patients with stage IV and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2012;12(1):361. doi: 10.1186/1471-2407-12-361.
- Le D.T., Wang-Gillam A., Picozzi V., Greten T.F., Crocenzi T., Springett G., Morse M., Zeh H., Cohen D., Fine R.L., Onners B., Uram J.N., Laheru D.A., Lutz E.R., Solt S., Murphy A.L., Skoble J., Lemmens E., Grous J., Dubensky T., Brockstedt D.G., Jaffee E.M. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1325–33. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4244.
- Stegantseva M.V., Shinkevich V.A., Tumar E.M., Meleshko A.N. Conjugation of new DNA vaccine with polyethylenimine induces cellular immune response and tumor regression in neuroblastoma mouse model. *Exp Oncol.* 2020;42(2):120–5. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14473.
- Stegantseva M.V., Shinkevich V.A., Tumar E.M., Meleshko A.N. Multi-antigen DNA vaccine delivered by polyethylenimine and Salmonella enterica in neuroblastoma mouse model. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(12):2613–22. doi: 10.1007/s00262-020-02652-2.
- Meleshko A., Piatrouskaya N., Vashkevich K., Lutskevich D., Wang C., Dormeshkin D., Savelyeva N., Katsin M. Safety and Immunogenicity of Combined DNA-Polyethylenimine and Oral Bacterial Idiotypic Vaccine for Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Pilot Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3298. doi: 10.3390/cancers14143298.
- Стёганцева М.В., Мелешко А.Н. Противораковая ДНК-вакцинация: принцип и возможности метода. *Медицинская иммунология.* 2017;19(2):145–56. [Stegantseva M.V., Meleshko A.N. Anticancer DNA vaccination: principle and possibilities of the method. *Medicinskaya immunologia = Medical Immunology.* 2017;19(2):145–56. (In Russ.)].
- Kunath K., Von Harpe A., Fischer D., Petersen H., Bickel U., Voigt K., Kissel T. Low-molecular-weight polyethylenimine as a non-viral vector for DNA delivery: Comparison of physicochemical properties, transfection efficiency and in vivo distribution with high-molecular-weight polyethylenimine. *J Control Release.* 2003;89(1):113–25. doi: 10.1016/S0168-3659(03)00076-2.
- Ma Y.F., Yang Y.W. Delivery of DNA-based cancer vaccine with polyethylenimine. *Eur J Pharm Sci.* 2010;40(2):75–83. doi: 10.1016/j.ejps.2010.02.009.
- Oh Y.K., Kim J.P., Yoon H., Kim J.M., Yang J.S., Kim C.K. Prolonged organ retention and safety of plasmid DNA administered in polyethylenimine complexes. *Gene Ther.* 2001;8:1587–92. doi: 10.1038/sj.gt.3301516.
- Chen Y., Liu X., Jin C.G., Zhou Y.C., Navab R., Jakobsen K.R., Chen X.Q., Li J., Li T.T., Luo L., Wang X.C. An orally administered DNA vaccine targeting vascular endothelial growth factor receptor-3 inhibits lung carcinoma growth. *Tumour Biol.* 2016;37(2):2395–404. doi: 10.1007/s13277-015-4061-3.
- Zuo S.G., Chen Y., Wu Z.P., Liu X., Liu C., Zhou Y.C., Wu C.L., Jin C.G., Gu Y.L., Li J., Chen X.Q., Li Y., Wei H.P., Li L.H., Wang X.C. Orally administered DNA vaccine delivery by attenuated Salmonella typhimurium targeting fetal liver kinase 1 inhibits murine Lewis lung carcinoma growth and metastasis. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(2):174–82. doi: 10.1248/bpb.33.174.
- Schmitz-Winnenthal F.H., Hohmann N., Schmidt T., Podola L., Friedrich T., Lubenau H., Springer M., Wieckowski S., Breiner K.M., Mikus G., Buchler M.W., Keller A.V., Koc R., Springfield C., Knebel P., Bucur M., Grenacher L., Haefeli W.E., Beckhove P. A phase 1 trial extension to assess immunologic efficacy and safety of prime-boost vaccination with VXM01, an oral T cell vaccine against VEGFR2, in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1303584. doi: 10.1080/2162402X.2017.1303584.
- Le D.T., Picozzi V.J., Ko A.H., Wainberg Z.A., Kindler H., Wang-Gillam A., Oberstein P., Morse M.A., Zeh H.J., Weekes C., Reid T., Borazanci E., Crocenzi T., LoConte N.K., Musher B., Laheru D., Murphy A., Whiting C., Nair N., Enstrom A., Ferber S., Brockstedt D.G., Jaffee E.M. Results from a phase IIb, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared with chemotherapy in adults with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE study). *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5493–502. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2992.

Статья поступила в редакцию: 10.07.2023. Принята в печать: 10.07.2023.

Article was received by the editorial staff: 22.09.2023. Accepted for publication: 22.09.2023.

## Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток с фиброаденомами молочных желез

С.Н. Михайлова<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, Д.Б. Хестанов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

**Контактные данные:** Светлана Николаевна Михайлова [astra-sn@mail.ru](mailto:astra-sn@mail.ru)

**Актуальность.** Фиброаденомы (ФА) являются наиболее частыми доброкачественными новообразованиями молочных желез у детей и подростков. В ряде случаев они могут быть частью наследственных опухолевых синдромов, связанных с высоким риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) в течение жизни, в связи с чем проведение генетического тестирования является актуальным.

**Цель исследования** — представить спектр генетических мутаций в онкоассоциированных генах по результатам секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) у молодых пациенток с ФА молочных желез.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 16 пациенток подросткового возраста, которые наблюдались в НИИ детской онкологии и гематологии в период с 2020 по 2023 г. с ФА молочных желез. Анализ генетических мутаций проводился методом NGS.

**Результаты.** Патогенные варианты мутаций в онкоассоциированных генах выявлены у 4 (25 %) пациенток. В 2 случаях ФА являлись проявлением синдрома Коудена, связанного с повреждением гена *PTEN*, 2 пациентки оказались носительницами мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

**Заключение.** Определение спектра генетических мутаций в онкоассоциированных генах у молодых пациенток с ФА молочных желез открывает возможности формирования групп риска в целях ранней диагностики и своевременного лечения ЗНО.

**Ключевые слова:** фиброаденома, рак молочной железы, генетические синдромы, дети, подростки, диагностика

**Для цитирования:** Михайлова С.Н., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Хестанов Д.Б., Варфоломеева С.Р. Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток с фиброаденомами молочных желез. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):44–8.

### Информация об авторах

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

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

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

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

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

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

### Вклад авторов

С.Н. Михайлова: дизайн исследования, анализ литературных данных, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, составление резюме

В.В. Семенова: анализ полученных данных, написание текста рукописи, генетическое тестирование

Т.В. Наседкина, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Т.Т. Валиев: дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

Д.Б. Хестанов: сбор и обработка материала

## The relevance of genetic testing in young patients with breast fibroadenomas

S.N. Mikhailova<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, D.B. Khestanov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia

**Introduction.** Fibroadenomas are the most common benign tumors of the mammary glands in children and adolescents. In some cases, they may be part of hereditary tumor predisposition syndromes associated with a high risk of developing malignant neoplasms throughout life, and therefore genetic testing is relevant.

**The purpose of the study** is to describe the spectrum of genetic mutations in cancer-associated genes according to the results of next generation sequencing (NGS) in young patients with breast fibroadenomas.

**Materials and methods.** Sixteen teenage girls with fibroadenomas of the breast who were followed up in Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology from 2020 to 2023 were enrolled in this study. Genetic testing by NGS was performed.

**Results.** Pathogenic variants in cancer-associated genes were found in 4 (25 %) patients. In two cases, fibroadenomas were a part of Cowden's syndrome associated with PTEN inactivation; two patients carried pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes.

**Conclusion.** Genetic testing of young patients with breast fibroadenomas is important to optimize the management strategy in order to reduce cancer risk in high-risk groups of patients.

**Key words:** fibroadenoma, breast cancer, genetic syndromes, children, adolescents, diagnostics

**For citation:** Mikhailova S.N., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Khestanov D.B., Varfolomeeva S.R. The relevance of genetic testing in young patients with breast fibroadenomas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):44–8.

### Information about the authors

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

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

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, 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

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: khestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

### Authors' contributions

S.N. Mikhailova: design of the study, data and scientific content analysis, collection and processing of material, writing the text of the article, composing a resume

V.V. Semenova: analysis of the data obtained, writing the text of the article, genetic testing

T.V. Nasedkina, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

T.T. Valiev: design of the study, data analysis and interpretation, scientific edition of the article

D.B. Khestanov: collection and processing of material

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

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

### Актуальность

В педиатрической практике, по данным Ю.А. Гуркина (2000 г.), доля девочек с заболеваниями молочных желез среди обратившихся за консультативной помощью к гинекологу составляет от 4 до 12 % [1]. Спектр патологических состояний молочных желез весьма широк: аномалии развития (гипомастия, макромастия), воспалительные изменения (мастит), новообразования (внутрипротоковая папиллома, аденома, фиброаденома (ФА), листовидная опухоль). На долю ФА приходится 30–50 % случаев всех новообразований молочных желез у данной группы пациентов [2]. Несмотря на то, что сами по себе ФА не имеют тенденции к малигнизации, в ряде случаев они

могут служить проявлением генетических синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития онкологических заболеваний в течение жизни [3, 4]. Своевременное выявление таких состояний позволяет правильно оценивать опухолевый риск и назначать пациенткам оптимальный план скрининговых мероприятий, нацеленный на раннюю диагностику злокачественных новообразований (ЗНО).

К основным наследственным опухолевым синдромам, связанным с развитием ФА молочных желез, относятся синдром Коудена и Карни-комплекс. Существуют описания ФА молочных желез у пациентов с синдромом Беквита–Видемана, синдромом Пейтца–Егерса и синдромом Мафуцци. Безусловный

интерес вызывают случаи сочетания ФА с носительством мутаций в генах, связанных с высоким риском развития рака молочных желез в молодом возрасте (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *TP53*, *PALB2* и др.) [5]. ЗНО молочных желез у молодых пациенток встречаются редко, однако они часто бывают ассоциированы с носительством мутаций в генах онкологической предрасположенности [6].

**Карни-комплекс** (Carney complex, type 1, OMIM #160980) — наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, который развивается в результате инактивации гена *PRKARIA*. К основным проявлениям данного заболевания относятся нарушения кожной пигментации по типу лентиги, эндокринные неоплазии и высокий риск развития опухолей неэндокринной природы. Наиболее характерными опухолями являются миксомы сердца, кожи и слизистых оболочек, узловатая гиперплазия коры надпочечников, феохромоцитомы, аденома гипофиза, шваннома, опухоли гонад из клеток Сертоли, клеток Лейдига, опухоли щитовидной железы, в том числе злокачественные. У 40 % пациенток диагностируются миксоидные ФА молочных желез, которые представляют собой гистологический подтип ФА с выраженной миксоидной трансформацией стромы [7]. Для Карни-комплекса характерна ранняя манифестация, поэтому скрининговые мероприятия, направленные на раннее выявление миксомы сердца, гиперплазии коры надпочечников, опухолей яичек, необходимо проводить, начиная с детского возраста. ФА молочных желез, как правило, выявляются у девочек в период полового созревания [4].

**Синдром Коудена** (Cowden syndrome 1, OMIM #158350) — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с наличием повреждающих мутаций в гене *PTEN*. Основным проявлением синдрома является развитие множественных гамартром в различных тканях и органах. Пациенты с синдромом Коудена находятся в группе высокого риска по онкологическим заболеваниям следующих локализаций: рак молочных желез (РМЖ) (25–85 %), фолликулярный рак щитовидной железы (3–38 %), колоректальный рак (9–16 %), рак эндометрия (5–28 %), рак почек (15–34 %), меланома (6 %) [3]. ЗНО при данном синдроме могут развиваться уже в детском и подростковом возрасте. Для пациентов с синдромом Коудена также характерны множественные сосудистые аномалии, нарушение пигментации кожных покровов, иммунологические отклонения, макроцефалия. У ряда больных возникают задержка психомоторного развития, умственная отсталость. ФА молочных желез выявляют у 35 % пациенток. Часто отмечается множественный и билатеральный характер поражения [8].

**Синдром Маффucci** (хондродисплазия с генерализованным ангиоматозом) — редкое ненаследственное заболевание, характеризующееся множественными энхондромами и сосудистыми мальформациями. Развитие синдрома Маффucci связано с наличием моза-

ичных соматических мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* [9]. В литературе описаны случаи развития ФА у пациентов с данным заболеванием [10, 11]. Кроме того, для них характерен высокий риск развития онкологических заболеваний различных локализаций [12].

**Синдром Пейтца–Егерса** (Peutz–Jeghers syndrome, OMIM #175200) — аутосомно-доминантный наследственный полипоз, связанный с повреждением гена *STK11*. Для этого синдрома характерен высокий риск развития ЗНО кишечной и внекишечной локализации. Риск РМЖ у таких пациентов составляет 32–54 % [3]. В литературе описан случай развития РМЖ на фоне предшествующей ФА у пациентки с данным синдромом [13].

**Синдром Беквита–Видемана** (Beckwith–Wiedemann syndrome, OMIM #130650) — синдром избыточного роста, обусловленный перестройками локуса 11p15.5, который проявляется множественными пороками развития и высоким риском опухолевых заболеваний у пациентов детского возраста. В литературе описаны случаи ФА молочных желез у пациенток с синдромом Беквита–Видемана в возрасте 12 лет и 1,5 года [14, 15].

**Наследственный РМЖ** — гетерогенная группа аутосомно-доминантных заболеваний, причиной развития которых являются мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *TP53*, *CDH1*, *NF1* и др. [16]. Мутации в генах онкологической предрасположенности связаны с высоким риском развития РМЖ в молодом возрасте [5]. Кроме того, такие пациентки находятся в группе высокого риска по развитию злокачественных опухолей других локализаций [17]. Ассоциация между носительством мутаций в этих генах и развитием ФА отсутствует, однако доброкачественные новообразования молочных желез зачастую являются первым поводом обращения молодых пациенток в учреждения онкологического профиля, поэтому молекулярно-генетическое исследование генов, связанных с высоким риском развития РМЖ, может использоваться в качестве скрининга для оценки опухолевого риска в течение жизни в данной группе лиц.

На молекулярно-генетическое исследование генов, связанных с высоким риском развития РМЖ, следует направлять пациенток с отягощенным семейным анамнезом, множественными ФА и двусторонним поражением молочных желез по данным лучевых методов диагностики [13].

#### Результаты собственных исследований

В исследование вошли 16 пациенток с ФА молочных желез в возрасте от 13 до 17 лет (средний возраст составил 15,5 года), которые обратились в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2020 по 2023 г. У 5 (31 %) пациенток поражение носило множественный характер и было билатеральным. Шесть (37 %) пациенток имели отягощенный по заболеваниям молочных желез семейный анамнез. В 5 случа-

ях у матерей пациенток наблюдался РМЖ, у сестры 1 больной диагностирована ФА молочных желез в 14 лет. Во всех случаях выполнено молекулярно-генетическое исследование: секвенирование панели онкоассоциированных генов, связанных с развитием наследственного РМЖ, методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) на платформе Illumina. В качестве материала для исследования использовалась ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. Подтверждение обнаруженных мутаций и обследование ближайших родственников на предмет носительства аналогичных вариантов проводилось путем прямого секвенирования по Сэнгеру.

Патогенные варианты в онкоассоциированных генах обнаружены у 4 (25 %) пациенток. У 2 больных с фенотипом синдрома Коудена выявлены патогенные мутации в гене *PTEN*. В качестве дополнительных находок у них обнаружены патогенные варианты в генах *CHEK2* и *ATM*. У этих пациенток также наблюдались другие опухоли: узловые образования щитовидной железы, кавернозная лимфангиома, невринома (таблица). У 1 больной выявлен патогенный вариант в гене *BRCA2*. Это оказалось неожиданной находкой ввиду отсутствия случаев онкологических заболеваний в семье. В 1 наблюдении обнаружен патогенный вариант в гене *BRCA1*, унаследованный от матери, у которой в возрасте 43 лет диагностирован РМЖ. В данной семье РМЖ также был выявлен у бабушки и прабабушки по материнской линии.

В 3 из 4 клинических случаев (пациентки №№ 2, 3, 4) проведено молекулярно-генетическое тестирование ближайших родственников. Биологический материал родственников пациентки № 1 оказался недоступен. У родной сестры пациентки № 2, здоровой девушки 29 лет, выявлена мутация в гене *BRCA2*. Мать пациентки № 3 оказалась здоровой носительницей мутации в гене *ATM*, что сопряжено с повышенным риском развития РМЖ в течение жизни. У матери пациентки № 4 выявлен патогенный вариант в гене *BRCA1*. Всем носителям патогенных вариантов в генах онкологической предрасположенности даны рекомендации по диспансерному наблюдению в целях раннего выявления и своевременного лечения ЗНО.

### Обсуждение

Генетическое тестирование молодых пациентов с ФА молочных желез является актуальным ввиду наличия взаимосвязи данной патологии с рядом наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО в течение жизни. В настоящий момент мы имеем недостаточное количество данных касательно распространенности патогенных мутаций в онкоассоциированных генах в этой группе пациентов, поэтому затруднительно сделать выводы о целесообразности обследования всех молодых девушек с ФА молочных желез. Еще одной проблемой является высокая стоимость генетического тестирования, что ограничивает возможности проведения популяционных исследований.

Патогенные варианты онкоассоциированных генов у пациенток с ФА молочных желез

Pathogenic variants of cancer-associated genes in patients with mammary glands fibroadenomas

| Показатель<br>Parameter                                     | Пациентка, №<br>Patient, №                                                                                           |                                                                    |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | 1                                                                                                                    | 2                                                                  | 3                                                                                                                                                    | 4                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Возраст, годы<br>Age, years                                 | 13                                                                                                                   | 16                                                                 | 13                                                                                                                                                   | 17                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Патология молочных желез<br>Pathology of the mammary glands | Множественные ФА обеих молочных желез<br>Multiple fibroadenomas of both mammary glands                               | ФА левой молочной железы<br>Fibroadenoma of the left mammary gland | Множественные ФА обеих молочных желез<br>Multiple fibroadenomas of both mammary glands                                                               | ФА правой молочной железы<br>Fibroadenoma of the right mammary gland                                                                                                                                                                                    |
| Другие новообразования<br>Other neoplasms                   | Узловые образования щитовидной железы<br>Thyroid nodules                                                             | Нет<br>No                                                          | Кавернозная лимфангиома, невринома, множественные узловые образования щитовидной железы<br>Cavernous lymphangioma, neuroma, multiple thyroid nodules | Нет<br>No                                                                                                                                                                                                                                               |
| Особенности фенотипа<br>Phenotype features                  | Врожденная макросомия, макроцефалия, задержка речевого развития<br>Congenital macrosomia, macrocephaly, speech delay | Нет<br>No                                                          | Макроцефалия, глазной гипертелоризм<br>Macrocephaly, ocular hypertelorism                                                                            | Нет<br>No                                                                                                                                                                                                                                               |
| Генетические мутации<br>Genetic mutations                   | <i>PTEN</i> с.634+4A>C<br><i>CHEK2</i> с.1100delC, р.Thr367fs                                                        | <i>BRCA2</i> с.7879A>T, р.Ile2627Phe                               | <i>PTEN</i> с.253+2T>G<br><i>ATM</i> с.1561_1562del, р.Glu522fs                                                                                      | <i>BRCA1</i> с.4327C>T, р.Arg1443Ter                                                                                                                                                                                                                    |
| Семейный анамнез<br>Family history                          | Неотягощен<br>Not burdened                                                                                           | Неотягощен<br>Not burdened                                         | Сестра — ФА в 14 лет<br>Sister — fibroadenomas at 14 years old                                                                                       | Мать — РМЖ в 43 года, бабушка по матери — РМЖ в 40 лет, прабабушка по матери — РМЖ в 38 лет<br>Mother — breast cancer at 43 years old, maternal grandmother — breast cancer at 40 years old, maternal great-grandmother — breast cancer at 38 years old |

Однако уже сейчас можно сформулировать следующие критерии для направления молодых пациенток с ФА молочных желез на генетическое обследование:

1. Множественное и билатеральное поражение молочных желез.
2. Ранний возраст манифестации заболевания.
3. Другие опухоли любых локализаций в личном анамнезе или у родственников 1–2-й линии.
4. Фенотипические особенности или особенности развития, которые могут указывать на наличие наследственной синдромальной патологии.
5. Подозрение на злокачественный характер поражения молочных желез по данным лучевых методов диагностики.

Методом выбора для генетического обследования таких пациенток является секвенирование панелей онкоассоциированных генов с помощью NGS. В исследование обязательно должны быть включены гены синдромов, для которых характерно разви-

тие ФА, а также генов, связанных с повышенным риском развития РМЖ в течение жизни: *PRKARIA*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *TP53*, *CDH1*, *NF1*. При обнаружении патогенных вариантов необходимо проводить медико-генетическое консультирование ближайших родственников с последующим обследованием на предмет носительства аналогичных мутаций.

### Заключение

Рекомендованный нами подход открывает возможности формирования групп риска в целях ранней диагностики и своевременного лечения ЗНО, что в перспективе может снизить смертность и улучшить качество жизни таких пациентов. Кроме того, определение генетического статуса пациенток с ФА молочных желез позволяет оптимизировать тактику лечения путем коррекции объема оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2000. 574 с. [Gurkin Yu.A. Gynecology of adolescents. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2000. 574 p. (In Russ.).]
2. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Воронников И.К., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю., Поликарпова С.Б. Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(4):304–8. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2139. [Visotskaya I.V., Letyagin V.P., Vorotnikov I.K., Kim E.A., Kirsanov V.Yu., Polikarpova S.B. Focal Pathology of Mammary Glands in Teenage Girls. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics. 2020;19(4):304–8. (In Russ.).]
3. Kidambi T.D., Kohli D.R., Samadder N.J., Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(4):650–65. doi: 10.1007/s11938-019-00251-4.
4. Bouys L., Bertherat J. Management of endocrine disease: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the *CNC1* (*PRKARIA*) gene. Eur J Endocrinol. 2021;184(3):R99–R109. doi: 10.1530/EJE-20-1120.
5. Vohra L.M., Ali D., Hashmi S.A., Angez M. Breast cancer in a teenage girl with *BRCA* mutation: A case report from a low middle-income country. Int J Surg Case Rep. 2022;98:107513. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107513.
6. Mayer S., Gosemann J.H., Ure B.M., Metzelder M.L. Breast Disorders in Children and Adolescents. In: Pediatric Surgery. Puri P., Höllwarth M.E. (eds.). Springer, Cham, 2003. doi: 10.1007/978-3-030-81488-5\_32.
7. Lozada J.R., Burke K.A., Maguire A. Myxoid fibroadenomas differ from conventional fibroadenomas: a hypothesis-generating study. Histopathology. 2017;71(4):626–34. doi: 10.1111/his.13258.
8. Im C.J., Miller A., Balassanian R., Mukhtar R.A. Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report. BMC Womens Health. 2021;21(1):170. doi: 10.1186/s12905-021-01311-7.
9. Amary M.F., Damato S., Halai D. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of *IDH1* and *IDH2*. Nat Genet. 2011;43(12):1262–5. doi: 10.1038/ng.994.
10. Fernández-Aguilar S., Buxant F., Noël J.C. Benign phyllodes tumor associated with Maffucci's syndrome. Breast. 2004;13(3):247–9. doi: 10.1016/j.breast.2003.06.001.
11. Cubitt J., Tungotyo M., Galiwango G. Maffucci's syndrome and fibroadenoma of the breast: a case report. Eur J Plast Surg. 2012;35:475–7. doi: 10.1007/s00238-011-0588-8.
12. Pansuriya T.C., Kroon H.M., Bovée J.V. Enchondromatosis: insights on the different subtypes. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3(6):557–69. PMID: 20661403.
13. Burdick D., Prior J.T. Peutz–Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. Cancer. 1982;50(10):2139–46. doi: 10.1002/1097-0142(198211)50:10<2139::aid-cnrcr2820501028>3.0.co;2-k.
14. Poh M.M., Ballard T.N., Wendel J.J. Beckwith–Wiedemann syndrome and juvenile fibroadenoma: a case report. Ann Plast Surg. 2010;64(6):803–6. doi: 10.1097/sap.0b013e3181b025f6.
15. Raine P.A., Noblett H.R., Houghton-Allen B.W., Campbell P.E. Breast fibroadenoma and cardiac anomaly associated with EMG (Beckwith–Wiedemann) syndrome. J Pediatr. 1979;94(4):633–4. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80039-6.
16. Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., Simpson P.T., Lakhani S.R. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. Histopathology. 2023;82(1):70–82. doi: 10.1111/his.14808.
17. Cavazos T.B., Kachuri L., Graff R.E. Assessment of genetic susceptibility to multiple primary cancers through whole-exome sequencing in two large multi-ancestry studies. BMC Med. 2022;20(1):332. doi: 10.1186/s12916-022-02535-6.

Статья поступила в редакцию: 08.07.2023. Принята в печать: 08.07.2023.

Article was received by the editorial staff: 28.09.2023. Accepted for publication: 28.09.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-4-49-60>



## Семейный *DICER1*-синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев

Н.В. Иванова<sup>1</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1,2</sup>, В.Г. Поляков<sup>1,3,4</sup>, А.Ю. Лозовая<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,5</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>,  
В.А. Королев<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1,3</sup>, Т.Р. Панферова<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>, А.С. Бидуля<sup>6</sup>, С.Н. Михайлова<sup>1</sup>,  
М.В. Рубанская<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>5</sup>ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

**Контактные данные:** Татьяна Леонидовна Ушакова [ushtat07@mail.ru](mailto:ushtat07@mail.ru)

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в детском возрасте занимают 2-е место после ожирения в структуре общей патологии органов эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ у детей в Российской Федерации. Рак ЩЖ (РЩЖ) у детей составляет от 1,5 до 3 % всех злокачественных опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи, причем чем меньше возраст ребенка, тем агрессивнее протекает заболевание.

Семейные формы заболеваний ЩЖ могут быть связаны с географическими особенностями (проживание в йододефицитных регионах), но также могут входить в состав наследственных синдромов, таких как синдромы множественной эндокринной неоплазии (синдром Сиппла, синдром Горнера, семейный медулярный РЩЖ), *DICER1*-синдром, синдром Гарднера, синдром Каудена, синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева и др.

В данной статье приводится описание нескольких случаев патологии ЩЖ, ассоциированной с *DICER1*-синдромом.

**Ключевые слова:** *DICER1*-синдром, многоузловой зоб, рак щитовидной железы, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, NGS

**Для цитирования:** Иванова Н.В., Зеленова Е.Е., Поляков В.Г., Лозовая А.Ю., Семенова В.В., Козлова В.М., Королев В.А., Ушакова Т.Л., Панферова Т.Р., Козлов Н.А., Бидуля А.С., Михайлова С.Н., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Семейный *DICER1*-синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):49–60.

### Информация об авторах

Н.В. Иванова: к.м.н., врач-детский хирург хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [nv.ivanova6@gmail.com](mailto:nv.ivanova6@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [vgp-04@mail.ru](mailto:vgp-04@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

А.Ю. Лозовая: врач-детский онколог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [ansti.loz@gmail.com](mailto:ansti.loz@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0009-7141-3500>

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

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

В.А. Королев: к.м.н., врач-оториноларинголог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [korolev4@yandex.ru](mailto:korolev4@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1079-7589>, SPIN-код: 9953-6402

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

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [tizmailova@gmail.com](mailto:tizmailova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

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](mailto:newbox13@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

А.С. Бидуля: врач-ординатор первого года обучения по специальности «детская онкология» Морозовской ДГКБ, e-mail: [7domra7@mail.ru](mailto:7domra7@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0003-8153-4695>

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

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [marishvecova@yandex.ru](mailto:marishvecova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

#### Вклад авторов

Н.В. Иванова, В.А. Королев: участие в тактике ведения пациентов, самостоятельное выполнение операций на щитовидной железе, участие в формировании и написании статьи

Е.Е. Зеленова: участие в сборе информации, разработка дизайна статьи, написание и редактирование обзора тематической литературы, формирование и написание статьи

В.Г. Поляков: хирургия, научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

А.Ю. Лозовая, А.С. Бидуля: работа с историями болезни, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

В.В. Семенова: самостоятельное выполнение секвенирования гена *DICER1*, проведение консультирования иллюстративного материала по сегрегационному анализу, формирование и написание статьи

В.М. Козлова: участие в сборе информации, консультирование и редактирование обзора тематической литературы, формирование и написание статьи

Т.Л. Ушакова: участие в сборе информации, участие в формировании и написании статьи, научное и литературное редактирование статьи

Т.Р. Панферова: консультирование иллюстративного материала по ультразвуковому исследованию, научное и литературное редактирование статьи

Н.А. Козлов: консультирование гистологических препаратов и иллюстративного материала по гистологии

С.Н. Михайлова, М.В. Рубанская: участие в формировании и написании статьи, научное и литературное редактирование статьи

С.Р. Варфоломеева: научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

## Familial *DICER1* syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases

N.V. Ivanova<sup>1</sup>, E.E. Zelenova<sup>1, 2</sup>, V.G. Polyakov<sup>1, 3, 4</sup>, A.Yu. Lozovaya<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1, 5</sup>, V.M. Kozlova<sup>1</sup>, V.A. Korolev<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>1, 3</sup>, T.R. Panferova<sup>1</sup>, N.A. Kozlov<sup>1</sup>, A.S. Bidulya<sup>6</sup>, S.N. Mikhailova<sup>1</sup>, M.V. Rubanskaya<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1, 3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; <sup>5</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia;

<sup>6</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Thyroid diseases in childhood occupy the second place after obesity in the structure of the general pathology of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders in children in the Russian Federation. Thyroid cancer in children makes up from 1.5 to 3 % of all malignant tumors, and from 8 to 22 % of malignant solid tumors of the head and neck, and the younger the child's age, the more aggressive the disease proceeds.

Familial forms of thyroid diseases may be associated with geographical features (living in iodine-deficient regions), but may also be part of hereditary syndromes, such as: multiple endocrine neoplasia syndromes (Sipple syndrome, Gorner syndrome, familial medullary thyroid cancer), *DICER1* syndrome, Gardner syndrome, Cowden syndrome, McCune–Albright–Braitsev syndrome et al.

This article describes several cases of thyroid pathology associated with *DICER1* syndrome.

**Key words:** *DICER1* syndrome, multi-node goiter, thyroid cancer, Sertoli–Leideg cell tumor, NGS

**For citation:** Ivanova N.V., Zelenova E.E., Polyakov V.G., Lozovaya A.Yu., Semenova V.V., Kozlova V.M., Korolev V.A., Ushakova T.L., Panferova T.R., Kozlov N.A., Bidulya A.S., Mikhailova S.N., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Familial *DICER1* syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):49–60.

#### Information about the authors

N.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

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

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

A.Yu. Lozovaya: Pediatric Oncologist Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ansti.loz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-7141-3500>

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

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

V.A. Korolev: Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: korolev4@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1079-7589>, SPIN-code: 9953-6402

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

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

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. Bidulya: first year Resident Doctor in the specialty "Pediatric Oncology" Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: 7domra7@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8153-4695>

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

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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>, SPIN-code: 5177-1073

#### Authors' contributions

N.V. Ivanova, V.A. Korolev: participation in the tactics of patient management, independent performance of operations on the thyroid gland, participation in the formation and writing of the article

E.E. Zelenova: participation in the collection of information, article design development, writing and editing a review of thematic literature, the formation and writing of the article

V.G. Polyakov: surgery, scientific and clinical guidance, formation of the treatment concept, article design development, scientific and literary editing of the article

A.Yu. Lozovaya, A.S. Bidulya: work with case histories, preparation of a review of thematic literature, participation in the formation and writing of the article

V.V. Semenova: independent sequencing of the *DICER1* gene, consulting illustrative material on segregation analysis, formation and writing of the article

V.M. Kozlova: participation in the collection of information, consulting and editing of the review of thematic literature, the formation and writing of the article

T.L. Ushakova: participation in the collection of information, participation in the formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

T.R. Panferova: consulting illustrative material on ultrasound, scientific and literary edition of the article

N.A. Kozlov: consulting histological preparations and illustrative material on histology

S.N. Mikhailova, M.V. Rubanskaya: participation in the formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

S.R. Varfolomeeva: scientific and clinical guidance, formation of the treatment concept, article design development, 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.

**Информированное согласие.** От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. /

**Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

## Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в детском возрасте занимают 2-е место после ожирения в структуре общей патологии органов эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ у детей в Российской Федерации [1]. Рак ЩЖ (РЩЖ) у детей составляет от 1,5 до 3 % всех злокачественных опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи, причем чем меньше возраст ребенка, тем агрессивнее протекает заболевание [2, 3].

Семейные формы заболеваний ЩЖ могут быть связаны с географическими особенностями (проживание в йододефицитных регионах), но также могут входить в состав наследственных синдромов, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии (синдром Сиппла, синдром Горнера, семейный медулярный РЩЖ), *DICER1*-синдром, синдром Гарднера, синдром Каудена, синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева и др.

Ген *DICER1* (OMIM #606241) расположен на длинном плече 14-й хромосомы в локусе 14q32.13, состоит из 27 экзонов и кодирует белок эндорибонуклеазу РНКазы IIIb, участвующий в образовании микроРНК, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию более 30 % генов на посттранскрипционном уровне, ингибируя деградацию мРНК [4].

Плейотропное действие гена *DICER1* обуславливает развитие доброкачественных и злокачественных новообразований различной локализации [5]:

- многоузловой зоб (МУЗ), OMIM #138800;
- дифференцированный РЩЖ (у детей чаще встречается папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ)), реже – недифференцированный РЩЖ;
- опухоль яичников из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), OMIM #138800;
- кисты легких и плевропульмональная бластома (ППБ), OMIM #601200;
- кистозная нефрома, саркома почки, нефробластома;

- назальная хондромезенхимальная гамартома;
- эмбриональная рабдомиосаркома, OMIM #180295;
- нейробластома;
- медуллоэпителиома цилиарного тела;
- гипопизарная бластома;
- пинеобластома и др.

*DICER1*-синдром передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью, что обуславливает наличие фенотипически здоровых носителей патогенных вариантов гена *DICER1*. Этиология синдрома — герминальная инактивирующая мутация в гене *DICER1* в гетерозиготном состоянии [6], при этом частота встречаемости или вероятно патогенной герминальной мутации составляет 1:2529—1:10 600 [7].

В соответствии с двухударной теорией канцерогенеза Кнудсена, для возникновения опухолей у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в онкосупрессорных генах необходимо «выключение» второго аллеля посредством соматической мутации в том же гене. Однако, учитывая, что функция гена *DICER1* реализуется через микро-РНК и может влиять на работу различных генов, молекулярный механизм развития опухолей при *DICER1*-синдроме до конца не известен и требует дальнейшего изучения [8]. При этом, по данным литературы, патогенные варианты в горячих точках гена *DICER1* (p.E1705, p.D1709, p.G1809, p.D1810, p.E1813 и p.D1713), возникающие в постзиготическом периоде, могут быть ассоциированы с синдромом GLOW (глобальная задержка развития, кисты легких, избыточный рост и опухоль Вильмса — OMIM #618272) [6, 9].

Соматические мутации в гене *DICER1* у носителей патогенных герминальных вариантов встречаются не только в злокачественных новообразованиях (ЗНО) ЩЖ, но и в доброкачественных [10]. Ряд авторов предполагают, что сочетание герминальной и соматической мутаций приводит к возникновению МУЗ, а дальнейшие мутационные события обуславливают малигнизацию узлов [11, 12]. Также, по данным литературы, у одного пациента в разных узлах могут присутствовать различные соматические мутации [12].

Тем не менее риск развития РЩЖ у пациентов с *DICER1*-синдромом увеличивается в 16–24 раза по сравнению с общепопуляционным риском [11], при этом к 10 годам он составляет 5 %. К 20 годам 32 % женщин и 13 % мужчин имеют МУЗ или тиреоидэктомию в анамнезе [11, 13]. При этом у большинства пациентов с неполным удалением ЩЖ по поводу МУЗ в остаточной ткани также развивался МУЗ, что требовало повторной операции.

В отличие от МУЗ и фолликулярного РЩЖ (ФРЩЖ) роль мутаций в гене *DICER1* при ПРЩЖ изучена недостаточно. В то время как для большинства синдромальных форм ПРЩЖ характерно двустороннее поражение с высоким риском метастазирования в центральные лимфатические узлы (ЛУ) шеи и возникновения рецидива [14], опухоли ЩЖ,

развивающиеся в рамках *DICER1*-синдрома, имеют индолентное течение и благоприятный прогноз [15]. Ряд авторов утверждают, что дифференцированный РЩЖ при *DICER1*-синдроме часто инкапсулируется и обычно не метастазирует в региональные ЛУ. Данных о необходимости проведения профилактической тиреоидэктомии нет [16].

Хирургическое вмешательство может потребоваться при появлении симптомов (сдавление, гипертиреоз и др.), быстром увеличении размера узла по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) (оценка по шкале Thyroid Imaging Reporting and Data System — TI-RADS) и в зависимости от результата тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) — оценка по шкале Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology. При невозможности проведения повторного радикального хирургического вмешательства и у пациентов с отдаленными метастазами рекомендовано применение радиойодтерапии [6, 16].

В ряде случаев пациенты с герминальной мутацией в гене *DICER1* могут иметь несколько метакронных новообразований. В связи с этим необходимо помнить, что к возникновению РЩЖ предрасполагает применение лучевой и химиотерапии в анамнезе в связи с лечением других опухолей, ассоциированных с *DICER1*-синдромом [17]. В окружающей опухоль ткани ЩЖ часто выявляются инволюционные изменения, аналогичные изменениям, которые характерны для гипертиреоза [12].

В 2016 г. Международный регистр ППБ провел первый международный симпозиум, посвященный *DICER1*. Основываясь на консенсусе его участников, тестирование на патогенные варианты *DICER1* рекомендуется пациентам с ППБ, ОКСЛ, гинандробластомой, эмбриональной рабдомиосаркомой, кистозными изменениями в легких в детском возрасте, в особенности содержащими множественные септы, пинеобластомами, гипопизарной бластомой, нейроэндокринными опухолями или саркомами, включая недифференцированную саркому мочеполовой системы [18].

Со стороны ЩЖ показаниями для ДНК-диагностики являются:

- МУЗ или РЩЖ у 2 родственников первой степени родства и более или у пациента с семейным анамнезом *DICER1*-синдрома;
- МУЗ или дифференцированный РЩЖ в детском возрасте;
- сочетание патологии ЩЖ с другими проявлениями из спектра *DICER1*-синдрома.

На сегодняшний день молекулярно-генетическая диагностика *DICER1*-синдрома проводится во многих лабораториях. При назначении исследования и интерпретации результатов необходимо помнить, что, несмотря на наличие горячих точек, необходимо анализировать полную структуру гена. При этом, учитывая широкий спектр патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *DICER1*,

включая внутригенные делеции с утратой одного экзона и более, ДНК-диагностика *DICER1*-синдрома должна включать не только метод секвенирования, но и множественную лигазно-зависимую амплификацию (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA) с последующей верификацией выявленного варианта [5].

Целью настоящей публикации является описание случаев *DICER1*-синдрома с развитием доброкачественных новообразований и ЗНО ЩЖ.

### Клинический случай № 1

Девочка Р., 9 лет. Из анамнеза известно, что девочка от первой физиологической беременности, первых самостоятельных родов в срок. Росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный анамнез отягощен: матери пациентки в 13 лет была проведена гемитиреоидэктомия в связи с аденомой ЩЖ, в 28 лет — тиреоидэктомия в связи с аденомой в оставшейся доле ЩЖ. Дедушке по материнской линии также в 13 лет была проведена гемитиреоидэктомия в связи с аденомой, в настоящее время в оставшейся доле отмечаются узловые образования (рис. 1).

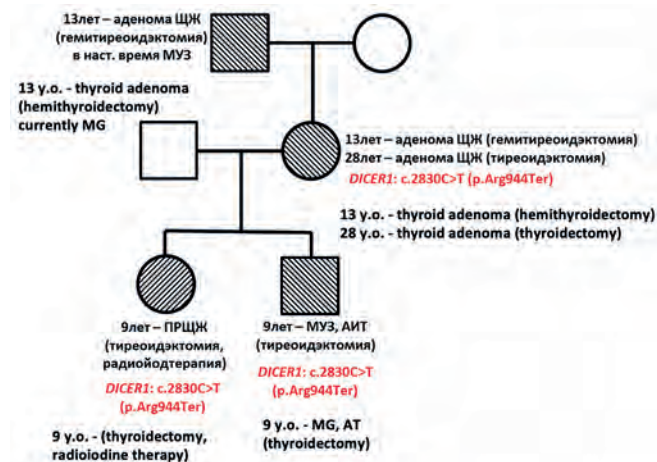


Рис. 1. Родословная *DICER1*-синдрома с развитием у сибсов ПРЩЖ и МУЗ. АИТ — аутоиммунный тиреоидит

Fig. 1. Pedigree of *DICER1*-syndrome with development in siblings papillary thyroid cancer (PTC) and multinodular goiter (MG). AT — autoimmune thyroiditis

В возрасте 9 лет 2 месяцев у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, при обращении к педиатру установлен диагноз «острый фарингит». В плане обследования выполнено УЗИ ЛУ шеи и ЩЖ, при котором обнаружены множественные узлы в ЩЖ, родители обратились на консультацию в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова (НИИ ДОиГ).

При УЗИ в НИИ ДОиГ было выявлено увеличение размеров ЩЖ за счет обеих долей (суммарный объем 14,0 см<sup>3</sup>, при норме — 2,5–6,4 см<sup>3</sup>). В обеих долях определялись различные узловые образования с четкими контурами, преимущественно кистозно-солидной структуры, с единичными точечными гиперэхогенными включениями, с перинодулярным кровотоком. В правой

доле определялись 6 узлов размерами до 25 × 13 × 15 мм, в левой — 4 узла размерами до 25 × 13 × 17 мм (TI-RADS 4) (рис. 2).

Один из узлов в правой доле размерами 19 × 15 × 15 мм (рис. 3) имел однородную структуру средней эхогенности, овальную форму, вертикальную ориентацию. В узле регистрировался умеренный кровоток, сосуды в толще и по периферии.

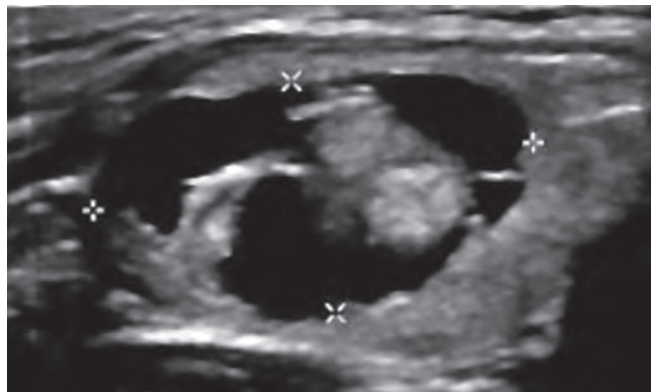


Рис. 2. УЗИ левой доли ЩЖ, продольное сканирование. Кистозно-солидный овальный узел размерами 25 × 13 × 17 мм, горизонтально ориентированный, с четкими контурами, границы отмечены курсором

Fig. 2. Ultrasound of the left lobe of the thyroid gland, longitudinal scanning. A cystic-solid oval node measuring 25 × 13 × 17 mm, horizontally oriented, with clear contours, the boundaries are marked with a cursor

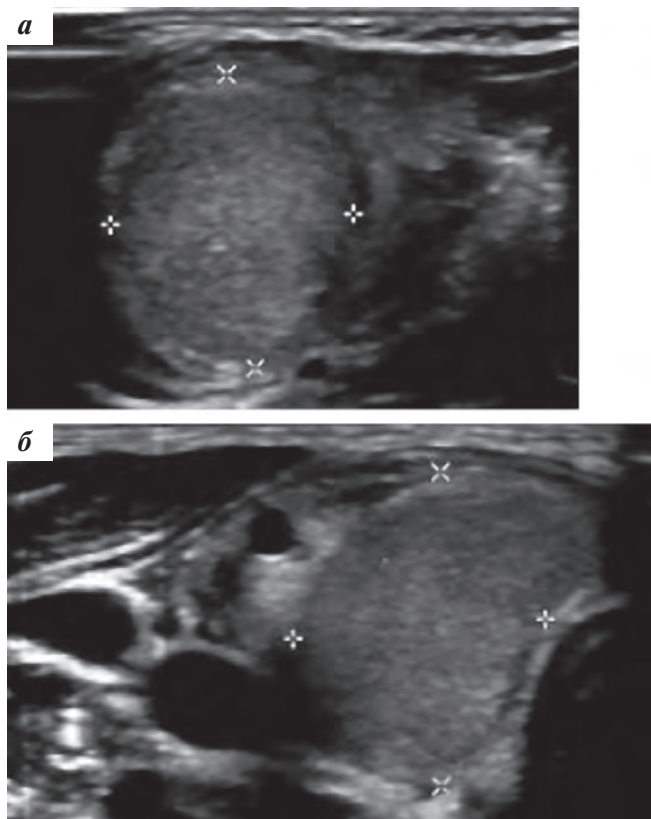


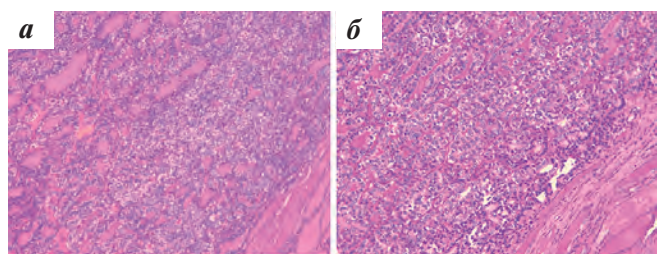
Рис. 3. УЗИ правой доли ЩЖ, продольное (а) и поперечное (б) сканирование. Сплошной, однородный, вертикально ориентированный узел с четкими контурами, границы отмечены курсором

Fig. 3. Ultrasound of the right lobe of the thyroid gland, longitudinal (a) and transverse (b) scanning. A solid, homogeneous, vertically oriented node with clear contours, the boundaries are marked with a cursor

Проведена ТИАБ узлов, по данным цитологического исследования — фолликулярная опухоль обеих долей ЩЖ.

На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) очаговых изменений в легких не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства — патологические изменения не выявлены. Выполнена сцинтиграфия ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Узловые образования обеих долей ЩЖ имели пониженную функциональную активность. В гормональном статусе у пациентки — эутиреоз.

После проведенного комплексного обследования пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией. При гистологическом исследовании в ЩЖ выявлен фолликулярный вариант ПРЩЖ, в удаленных ЛУ опухолевых клеток не выявлено (рис. 4).



**Рис. 4.** Результаты гистологического исследования: а — препарат ЩЖ с узлом ПРЩЖ (в нижней правой части снимка интактная ткань ЩЖ). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — опухолевый узел представлен фолликулярным вариантом ПРЩЖ. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 4.** Results of histological examination: a — preparation of the thyroid gland with a node of PTC (there is intact thyroid tissue in the lower right part of the image). Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ; b — the tumor node is represented by the follicular variant of PTC. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 200$

По результатам планового гистологического исследования установлен диагноз: ПРЩЖ, фолликулярный вариант строения. Стадия T2N0M0. По критериям послеоперационной стратификации пациентка относится к средней группе риска по возникновению рецидива заболевания, в связи с этим рекомендовано проведение курса радиойодтерапии. По результатам посттерапевтической сцинтиграфии после курса радиойодтерапии данных за наличие остаточной тиреоидной ткани на шее не выявлено, в легких — без признаков метастатического поражения.

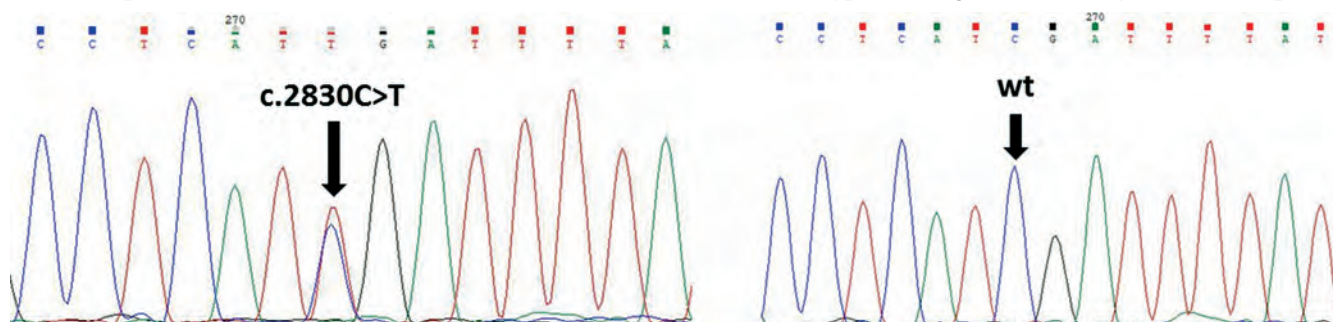
С подозрением на DICER1-синдром пациентке, а также родственникам первой степени родства (отцу, матери, брату пробанда) было проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК, по результатам которого у пациентки, ее матери и брата в 20-м экзоне гена DICER1 был выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности NM\_177438.3(DICER1):c.2830C>T (p.Arg944Ter, rs137852978) в гетерозиготном состоянии (рис. 5). Данный вариант приводит к образованию стоп-кодона, что обуславливает преждевременную терминацию трансляции и обрыв синтеза полипептидной цепи.

Длительность наблюдения за больной составляет 24 мес. В настоящее время данных за опухолевый процесс нет.

Через 1 год и 3 мес в НИИ ДООГ поступил брат пациентки (носитель патогенного варианта гена DICER1) в возрасте 9 лет 11 месяцев с жалобами на образование в области шеи. Из анамнеза известно, что мальчик от второй беременности, вторых срочных родов, рос и развивался согласно возрасту. В 8 лет был прооперирован по поводу аденоидов. С детства болеет atopическим дерматитом. В настоящее время наблюдается у врача-иммунолога в связи с хроническим ринитом.

В возрасте 9 лет 5 месяцев во время планового проведения УЗИ ЩЖ в нижнем полюсе правой доли было обнаружено образование размерами  $6,8 \times 5,7 \times 4$  мм, в нижнем полюсе левой доли — солидное, округлое, изоэхогенное образование размерами  $9 \times 9 \times 7,7$  мм, в среднем сегменте и в верхнем полюсе — кистозно-солидные образования размерами  $6 \times 4,4 \times 6,7$  мм и  $4,8 \times 4 \times 3$  мм. По гормональному статусу — эутиреоз. В гормональном профиле отмечалось умеренное повышение тиреоглобулина до 72 нг/мл (норма — 0–50 нг/мл).

В 9 лет 7 месяцев в НИИ ДООГ при повторном УЗИ ЩЖ: в правой доле определялось узловое образование размерами  $5 \times 3 \times 10$  мм однородной структуры, сниженной эхогенности, с четкими ровными контурами, кровотоков не усилен. В левой доле определялись 2 узла —  $9 \times 8 \times 9$  мм и  $6 \times 5 \times 6$  мм неоднородной кистозно-солидной структуры. Общий объем ЩЖ —  $1,5 \text{ см}^3$ . Регионарные ЛУ увеличены до  $2,5 \times 0,7$  см. Категория по TI-RADS 3, что является рекомендацией к проведению ТИАБ. В связи с высоким уровнем IgE (3742 МЕ/мл), эозинофилов



**Рис. 5.** Сегрегационный анализ. Прямое секвенирование 20-го экзона гена DICER1 (слева для брата — носитель патогенного варианта, справа для его отца — дикого типа)

**Fig. 5.** Segregation analysis. Direct sequencing of exon 20 of the DICER1 gene (on the left for the brother — a carrier of the pathogenic variant, on the right for his father — the wild type)

(20 % в периферической крови), отягощенным аллергическим анамнезом (атопический дерматит), пациент был консультирован врачом аллергологом-иммунологом, назначена терапия. Пациент оставлен под динамическое наблюдение врача-эндокринолога.

Через 3 мес при контрольном УЗИ в левой доле ЩЖ в нижнем полюсе появилось новое узловое образование солидно-кистозной структуры размерами  $7 \times 7 \times 7$  мм, кровотоков не определялся. Категория по TI-RADS 3–4. Уровень тиреоглобулина повысился до 702 нг/мл. По результатам ТИАБ выявлены голые ядра тиреоидного эпителия с признаками атипичии неясного генеза.

В возрасте 9 лет 11 месяцев мальчик был госпитализирован в НИИ ДООГ для проведения хирургического лечения в объеме тиреоидэктомии. Во время операции в левой доле ЩЖ в нижнем полюсе определялись 3 плотных узловых образования размерами 0,6 см, 1,0 см и 0,9 см. Паратрахеально с 2 сторон определялись ЛУ размером до 0,4 см, в связи с чем проведена центральная лимфодиссекция шеи.

По результатам гистологического исследования узловые образования левой доли представлены макро- и микрофолликулярными зобными узлами с папиллярной гиперплазией. Ткань ЩЖ с признаками АИТ. ЛУ обычного строения. В правой доле ЩЖ — макро- и микрофолликулярные зобные узлы с папиллярной гиперплазией.

Пациенту были назначены заместительная терапия левотироксином натрия, витамин D<sub>3</sub>, препараты кальция. Рекомендовано наблюдение у эндокринолога 1 раз в 3 мес, контроль уровня тиреотропного гормона и Т4. Учитывая наличие DICER1-синдрома, рекомендовано проводить УЗИ ОБП, забрюшинного пространства и яичек 1 раз в 6 мес. Рентгенологическое исследование ОГК 1 раз в год. Пациент наблюдается по месту жительства и в НИИ ДООГ. Длительность наблюдения составляет 9 мес.

#### Клинический случай № 2

**Девочка С., 12 лет.** Пациентка самостоятельно выявила образование в области шеи. Из анамнеза известно: девочка от второй физиологической беременности, вторых срочных родов. Семейный анамнез онкологическими заболеваниями и патологией ЩЖ не отягощен.

В рамках комплексного обследования выявлены множественные узловые образования ЩЖ. Гормональный статус — эутиреоз. Пациентке была выполнена ТИАБ, при цитологическом исследовании обнаружено скопление клеток тиреоидного эпителия без признаков атипичии, полностью исключить фолликулярную опухоль не представлялось возможным. По данным КТОГК в легких выявлена единичная киста в нижней доле правого легкого размерами  $3,5 \times 3,6 \times 1,9$  см с наличием перепонок. Хронические заболевания органов дыхания пациентка отрицает.

В соответствии с решением врачебного консилиума пациентке выполнена гемитиреоидэктомия слева с резекцией перешейки, а также удаление узлового образования правой доли ЩЖ. Гистологическое заключение: в левой доле ЩЖ — фолликулярная аденома (ФА)

с сосочковой гиперплазией и кистозными изменениями, в правой доле — гиперпластический узел.

Пациентка была проконсультирована врачом-генетиком с последующим выполнением молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) с использованием панели онкоассоциированных генов на платформе NextSeq 2000 Illumina. Результат: при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 22-м экзоне гена DICER1 выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности NM\_177438.3(DICER1):c.C3251G (p.Ser1084Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременному образованию стоп-кодона. Согласно критериям American College of Medical Genetics (ACMG), данный вариант оценивается как вероятно патогенный.

Был выполнен сегрегационный анализ методом секвенирования по Сэнгеру. Результат: патогенный вариант c.C3251G (p.Ser1084Ter) в гене DICER1 у пациентки подтвержден, у родителей не выявлен.

Длительность наблюдения составляет 44 мес.

#### Клинический случай № 3

**Мальчик П., 9 лет.** Пациент обратился в НИИ ДООГ для планового обследования в связи с отягощенным семейным анамнезом (рис. 6). Из анамнеза известно: ребенок от третьей физиологической беременности, третьих оперативных родов на 38-й неделе.

Ранее в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для брата пациента по поводу МУЗ было выполнено молекулярно-генетическое исследование с использованием таргетной панели генов — в 13-м экзоне гена DICER1 выявлен патогенный вариант NM\_177438.3(DICER1):c.2062C>T (p.Arg688Ter, rs886037684) в гетерозиготном состоянии. При проведении сегрегационного анализа данный вариант был также подтвержден у матери и брата нашего пациента.

Являясь носителем патогенного варианта в гене DICER1, пациент находится в группе риска по развитию доброкачественных новообразований и ЗНО различных локализаций. В НИИ ДООГ было проведено комплексное обследование мальчика. По данным УЗИ ЩЖ в правой доле определяется кистозно-солидное образование размерами  $8 \times 11 \times 15$  мм, однородной структуры с четкими ровными контурами без усиления кровотока; в правой доле определяется кистозно-солидное образование размерами  $8 \times 8 \times 9$  мм; регионарные ЛУ реактивного характера размерами до  $20 \times 15$  мм (TI-RADS 3). По данным скинтиграфии ЩЖ: в области нижнего полюса правой доли ЩЖ выявлен очаг повышенного накопления радиофармпрепарата по типу «горячего» узла.

По результатам ТИАБ цитологический состав наиболее характерен для узлового зоба.

Гормональный статус — эутиреоз. Пациенту как носителю патогенной мутации в гене DICER1 рекомендовано динамическое наблюдение с обязательным проведением УЗИ ЩЖ в динамике с контролем гормонального статуса.

Длительность наблюдения составляет 40 мес.

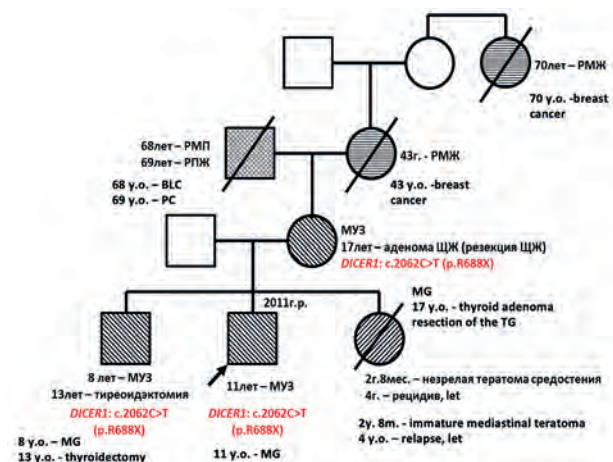


Рис. 6. Родословная пациента № 3. РМЖ — рак молочной железы, РМП — рак мочевого пузыря, РПЖ — рак предстательной железы, let — летальный исход

Fig. 6. Pedigree of patient No. 3. BLC — bladder cancer, PC — prostate cancer, TG — thyroid gland, let — death

#### Клинический случай № 4

**Девочка К., 16 лет.** Из анамнеза известно: девочка от первой физиологической беременности, первых срочных родов. Семейный анамнез отягощен заболеваниями ЩЖ (рис. 7). У мамы МУЗ, бабушке и прабабушке по материнской линии были выполнены тиреоидэктомии, данные о патологии ЩЖ, приведшие к операции, отсутствуют.

Пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства в связи с отсутствием менархе. При комплексном обследовании по месту жительства при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены кистозные изменения в левом яичнике размерами  $83 \times 35 \times 72$  мм со структурными изменениями стромы яичника. Онкомаркеры в пределах референсных значений: альфа-фетопrotein — 5,79 МЕ/мл, хорионический гонадотропин человека — 0,1 мМЕ/мл. По данным УЗИ ЩЖ — множественные узловые образования ЩЖ (TI-RADS 2).

Пациентка была проконсультирована врачом-генетиком с последующим выполнением в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России молекулярно-генетического исследования методом NGS с использованием панели 14 генов «Аденомы гипофиза». Результат: при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 21-м экзоне гена *DICER1* выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности — делеция 9 нуклеотидов с инсерцией 1 нуклеотида NM\_177438.3(*DICER1*):c.3479\_3487delCCCTGGTAinsG (p.Ser1160Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременному образованию стоп-кодона.

Выполнено определение кариотипа — 46,XX. Фенотипически выявлен гипертрофированный клитор, молочные железы развиты слабо, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах, множественные акне и постакне. Пациентка направлена на консультацию в НИИ ДОУГ.

При выполнении полного спектра инструментальных и лабораторных методов диагностики у пациентки выявлена опухоль левого яичника и множественные узловые образования ЩЖ. МРТ-картина объемного образования левого яичника размерами  $7,2 \times 6,2 \times 6,5$  см, кистозно-солидной структуры с интенсивным накоплением контрастного препарата по перегородкам и солидным компонентом. Дифференциально-диагностический ряд между тератомой и муцинозной цистаденомой. КТ ОГК — без патологических изменений. По данным УЗИ: кистозно-солидное образование левого яичника размерами  $5,5 \times 7,1 \times 5,8$  см, солидный компонент —  $3,5 \times 4,4 \times 3,3$  см. ОБП без патологических изменений, забрюшинные ЛУ не увеличены. Повышение уровня тестостерона до 7,9 нмоль/л (при норме 0–3 нмоль/л).

Пациентке проведено хирургическое лечение в объеме тубовариоэктомии слева. По результатам гистологического исследования образование левого яичника соответствует смешанной опухоли из клеток стромы и полового тяжа — ОКСЛ, умеренно дифференцированная. Участков некрозов не обнаружено. Гетерологичные элементы не обнаружены. Поверхность яичника без признаков опухолевого роста, маточная труба обычного гистологического строения.

Для подтверждения диагноза выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Заключение: ОКСЛ.

Митотическая активность опухоли — 17/10 репрезентативных полей зрения. Выполнено определение пролиферативной активности и рецепторного статуса, проведено ИГХ-исследование с антителами к ER, PR, WT1, Ki-67, calretinin, melan-A. В клетках опухоли определяется умеренно интенсивная очаговая экспрессия WT1, calretinin, melan-A. Индекс пролиферации опухоли — 31 %. Рецепторы эстрогенов: процент окрашенных ядер (PS) — 34 % (4 балла), интенсивность (IS) — 1 балл, сумма баллов — 5. Рецепторы прогестерона: PS — 40 % (4 балла), IS — 1 балл, сумма баллов — 5.

Цитологическое исследование асцитической жидкости — преимущественно клетки гистиоцитарной и макрофагальной природы, клеток опухоли в просмотренном материале не выявлено.

Длительность наблюдения составляет 23 мес. В настоящее время данных за опухолевый процесс нет.

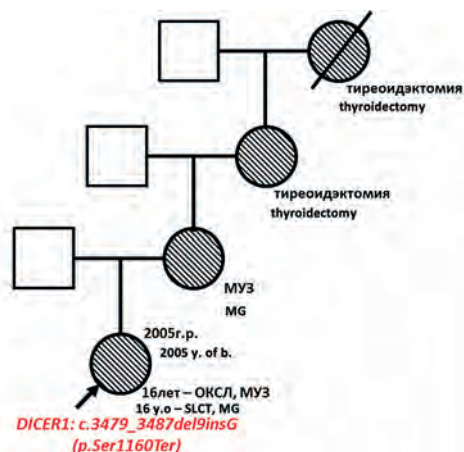


Рис. 7. Родословная пациентки № 4

Fig. 7. Pedigree of patient No. 4. SLCT — Sertoli–Leydig cell tumor

# Клинический случай № 5

Девочка Р., 13 лет. Пациентка поступила в НИИ ДООГ по поводу образования ЩЖ, выявленного при профилактическом осмотре по месту жительства. Из анамнеза известно, что пациентка от первой физиологической беременности, первых срочных оперативных родов. Семейный анамнез отягощен заболеваниями ЩЖ в 3 поколениях, у мамы и у бабушки по материнской линии МУЗ (рис. 8).

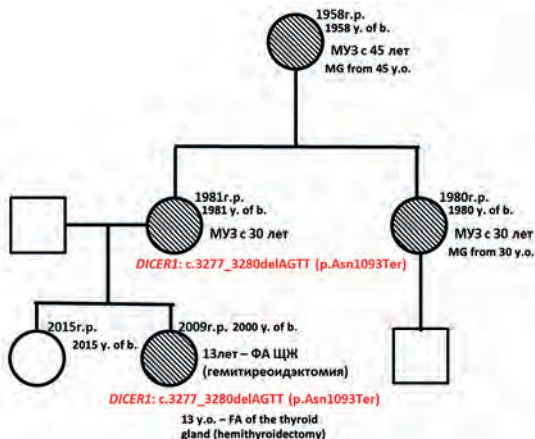


Рис. 8. Родословная пациентки № 5. ФА ЩЖ и фолликулярная опухоль ЩЖ неопределенного потенциала злокачественности

Fig. 8. Pedigree of patient No. 5. FA of the thyroid gland — follicular adenoma of the thyroid gland and follicular tumor of the thyroid gland of uncertain malignancy potential

Ранее пациентка была обследована по поводу узлового образования в ЩЖ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где была выполнена ТИАБ образования. По данным ТИАБ — фолликулярное образование ЩЖ.

Пациентка была направлена на консультацию в НИИ ДООГ. В условиях НИИ ДООГ проведено комплексное обследование. По данным УЗИ в правой доле определяется узловое образование размерами 1,1 × 0,8 × 1,8 см, гипоехогенное, с четкими ровными контурами, повышенной васкуляризации. ЛУ шеи не изменены. TI-RADS 3. КТ ОГК — без патологических изменений. По гормональному статусу — эутиреоз.

Учитывая данные наследственного анамнеза и результаты выполненного обследования, у пациентки высокий риск злокачественного образования ЩЖ, в связи с чем девочке проведено хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии справа с резекцией перешейка и центральной лимфодиссекцией. Гистологическое заключение — высокодифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности и 2 ФА ЩЖ.

После консультации врача-генетика пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Результат: при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 21-м экзоне гена *DICER1* выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности

*NM\_177438.3(DICER1):c.3277\_3280delAGTT (p.Asn1093Ter, rs886037699)* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания.

По результатам сегрегационного анализа, проведенного в НИИ ДООГ, мать пациентки также является носителем патогенного варианта в гене *DICER1*.

Длительность наблюдения составляет 12 мес. В настоящее время данных за опухолевый процесс нет.

# Клинический случай № 6

Девочка Б., 16 лет. Пациентка в течение 5 лет наблюдается у эндокринолога по поводу МУЗ. Из анамнеза известно, что девочка от четвертой беременности, четвертых срочных родов. Семейный анамнез отягощен заболеваниями ЩЖ у родственников первой и второй степеней родства (рис. 9). У мамы МУЗ, ФА — выполнена тиреоидэктомия. У бабушки по материнской линии МУЗ — выполнена тиреоидэктомия. В связи с ростом узлового образования в ЩЖ пациентка направлена в НИИ ДООГ на консультацию.

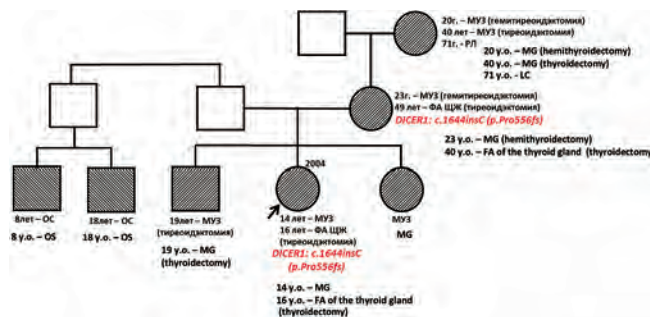


Рис. 9. Родословная пациентки № 6. РЛ — рак легкого, ОС — остеосаркома

Fig. 9. Pedigree of patient No. 6. LC — lung cancer, OS — osteosarcoma

Пациентке проведено комплексное обследование. По данным УЗИ в правой доле ЩЖ определяются множественные кистозно-солидные образования овальной формы размерами от 1,1 × 0,6 × 0,9 до 1,2 × 1,9 × 2,2 см. В левой доле ЩЖ множественные узловые образования, преимущественно солидные, с ровными, четкими контурами, наибольший узел располагается в нижнем полюсе, пониженной эхогенности, размерами 1,3 × 0,9 × 1,2 см. Структура шейных ЛУ не изменена. УЗИ-картина множественных узловых образований в ЩЖ, TI-RADS 3. Узловое образование в нижнем полюсе левой доли ЩЖ в наибольшей степени соответствует TI-RADS 4a.

По данным ТИАБ узла левой доли цитологическая картина крайне подозрительна в отношении ПРЩЖ. В гормональном статусе — эутиреоз. После комплексного обследования пациентке была выполнена тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: ФА левой доли ЩЖ, МУЗ.

Результат ДНК-диагностики методом NGS (выполнено в НИИ ДООГ): при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 12-м экзоне гена *DICER1* выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности

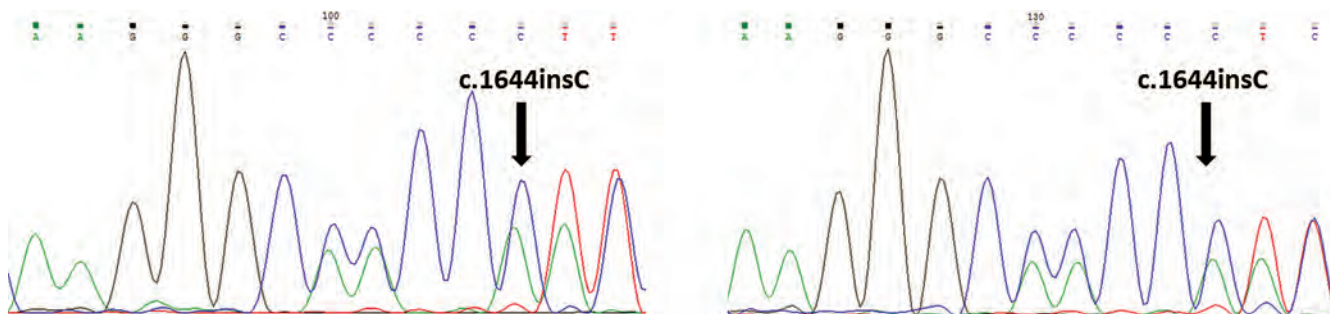


Рис. 10. Сегрегационный анализ пациентки № 6. Прямое секвенирование 12-го экзона гена *DICER1* (справа — для пробанда, слева — для матери)

Fig. 10. Segregation analysis of patient No. 6. Direct sequencing of exon 12 of the *DICER1* gene (on the right for the proband, on the left for her mother)

NM\_177438.3(*DICER1*):c.1644insC (p.Pro556fs) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Согласно критериям ACMG, данная мутация оценивается как вероятно патогенная.

При выполнении сегрегационного анализа методом секвенирования по Сэнгеру у матери пациентки выявлен аналогичный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена *DICER1* (рис. 10).

Длительность наблюдения за пациенткой составляет 39 мес.

### Обсуждение

В клинических наблюдениях, описанных выше, не было выявлено ни одного фенотипически здорового носителя патогенного варианта гена *DICER1*. Как показывает наш клинический опыт (таблица), а также данные литературы, МУЗ является наиболее распространенной патологией в рамках *DICER1*-синдрома, обладает высокой пенетрантностью и может быть единственным проявлением синдрома. Учитывая редкость МУЗ у детей, при обследовании пациентов данной возрастной группы необходимо исключать *DICER1*-синдром. При этом, по данным M. Altaraihi et al., среди всех случаев МУЗ у пациентов до 25 лет герминальная мутация в гене *DICER1* встречается в 13 %

[19], что также обосновывает проведение молекулярно-генетического исследования всем пациентам детского возраста с МУЗ.

В описываемых нами клинических наблюдениях у всех пациентов с МУЗ был выявлен патогенный вариант в гене *DICER1* (см. таблицу). При этом в клинических наблюдениях №№ 1, 3, 5 и 6 носители герминальной мутации в гене *DICER1* имели поражение исключительно ЩЖ: МУЗ, доброкачественная опухоль ЩЖ, а также ПРЩЖ с манифестацией в возрасте 9 лет 2 месяцев (клиническое наблюдение № 1).

Учитывая возможную двухэтапную теорию возникновения РЩЖ, согласно которой МУЗ является предраковым новообразованием, риск развития РЩЖ предположительно низкий, кумулятивная частота неизвестна [19, 20]. Однако в нашем клиническом наблюдении № 1 *DICER1*-синдром манифестировал с развитием ПРЩЖ.

Диагностика МУЗ и РЩЖ при *DICER1*-синдроме не отличается от спорадических случаев и включает в себя УЗИ ЩЖ и ТИАБ. При этом ряд авторов выделяют особенности УЗИ-признаков МУЗ при *DICER1*-синдроме, а именно наличие 3 узлов и более с преимущественно кистозно-солидной структурой, солидные узлы изоэхогенны, кровоток не усилен [21].

### Клико-генетические характеристики пациентов

#### Clinical and genetic characteristics of the patients

| Клиническое наблюдение<br>Clinical observation | Патогенный вариант гена <i>DICER1</i><br>Pathogenic variant of the <i>DICER1</i> gene | Семейный анамнез<br>Family history                                                                     | Клинические проявления<br>Clinical manifestations                                                              |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| № 1 (сестра/sister)                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.2830C>T (p.Arg944Ter) rs137852978                      | Отягощен; передача по материнской линии<br>Burdened; maternal transmission                             | ПРЩЖ<br>PTC                                                                                                    |
| № 2 (брат/brother)                             | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.2830C>T (p.Arg944Ter) rs137852978                      | Отягощен; передача по материнской линии<br>Burdened; maternal transmission                             | МУЗ<br>MG                                                                                                      |
| № 2                                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.C3251G (p.Ser1084Ter)                                  | de novo                                                                                                | ФА ЩЖ, МУЗ, киста в легком, срединная киста шеи<br>FA of the thyroid gland, cyst in the lung, median neck cyst |
| № 3                                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.2062C>T (p.Arg688Ter, rs886037684)                     | Отягощен; передача по материнской линии<br>Burdened; maternal transmission                             | МУЗ<br>MG                                                                                                      |
| № 4                                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.3479_3487delCCCTGGTAinsG (p.Ser1160Ter)                | Отягощен; предположительно передача по материнской линии<br>Burdened; presumably maternal transmission | ОКСЛ, МУЗ<br>SLCT, MG                                                                                          |
| № 5                                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.3277_3280delAGTT (p.Asn1093Ter, rs886037699)           | Отягощен; передача по материнской линии<br>Burdened; maternal transmission                             | ФА ЩЖ<br>FA of the thyroid gland                                                                               |
| № 6                                            | NM_177438.3( <i>DICER1</i> ):c.1644insC (p.Pro556fs)                                  | Отягощен; передача по материнской линии<br>Burdened; maternal transmission                             | МУЗ, ФА ЩЖ<br>MG, FA of the thyroid gland                                                                      |

В нашем клиническом наблюдении № 1 УЗИ-характеристики узлов брата пациентки соответствовали данному описанию.

Из-за редкости *DICER1*-синдрома клинических рекомендаций по ведению пациентов с патологией ЩЖ при его обнаружении не разработано, лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями. Некоторым пациентам с МУЗ в наших клинических наблюдениях выполнялась тиреоидэктомия в связи с атипией неясного генеза по результатам цитологического исследования. Однако в целом пациентам с МУЗ при отсутствии роста узлов, клинических симптомов и признаков малигнизации операция не требуется [17].

При этом в клиническом наблюдении № 1 у деда и матери пациентки после гемитиреоидэктомии в оставшейся доле ЩЖ были обнаружены новые узловые образования.

Аналогично в клиническом наблюдении № 5 у бабушки пациентки наблюдалось развитие МУЗ после проведенной гемитиреоидэктомии. В клинических наблюдениях № 3 и № 5 на фоне МУЗ впоследствии развивались ФА ЩЖ. Все вышеперечисленное указывает на необходимость дальнейшего изучения и разработки оптимальных алгоритмов лечения пациентов с *DICER1*-синдромом.

Стоит также отметить, что при проведении диагностики не все узлы подвергаются ТИАБ, что не исключает наличие опухолевых клеток в неисследованных узлах [15]. При этом в литературе описаны неоднозначные результаты наблюдений за пациентами со ЗНО ЩЖ при *DICER1*-синдроме. Так, Karin van der Tuin et al. в своем наблюдении за пациентами с МУЗ и дифференцированным РЩЖ не выявили ни одного рецидива и метастатического поражения [13, 16] и постулируют, что дифференцированный РЩЖ при *DICER1*-синдроме характеризуется благоприятным прогнозом. Однако К. Nagasaki et al. описывают у пациентки после гемитиреоидэктомии по поводу ПРЩЖ возникновение через 23 года в оставшейся доле низкодифференцированного РЩЖ с метастазированием в легкие, и подчеркивают важность проведения тиреоидэктомии и дальнейшего наблюдения за пациентами после операции [22]. При этом данных о необходимости проведения адъювантной радиойодтерапии нет [19]. В нашем клиническом наблюдении № 1 пациентка находится под врачебным контролем на протяжении 3 лет после тиреоидэктомии и 1 курса радиойодтерапии. Данных за наличие рецидива не выявлено.

Также необходимо помнить о других проявлениях *DICER1*-синдрома, поскольку для носителей патогенных вариантов гена *DICER1* риск развития доброкачественных новообразований и ЗНО различных локализаций превышает общепопуляционный.

Так, в литературе неоднократно описаны пациенты с ОКСЛ, у которых также был диагностирован МУЗ. Подобное сочетание отмечено и в нашем клиническом случае № 4, где у больной с МУЗ в стадии динамического наблюдения в возрасте 16 лет была выявлена ОКСЛ.

Согласно литературным данным, нередко является сочетание МУЗ с легочными кистами [23]. В нашем клиническом случае № 2 помимо фолликулярной опухоли и узловой гиперплазии ЩЖ у пациентки отмечались срединная киста шеи, киста в нижней доле правого легкого, что и явилось показанием к диагностике гена *DICER1*, несмотря на отсутствие поражения ЩЖ у родственников.

Таким образом, при дальнейшем наблюдении за пациентами с *DICER1*-синдромом, независимо от манифестирующей патологии, необходимо рекомендовать полный спектр инструментальных и лабораторных методов диагностики [6]:

- УЗИ ЩЖ 1 раз в 3–5 лет, начиная с 8 лет; если пациенту проводилась полихимиотерапия, то УЗИ необходимо сделать на этапе лечения, затем 1 раз в год в течение 5 лет [24, 25];
- УЗИ почек 1 раз в 6 мес до достижения 8 лет, далее 1 раз в год до 12 лет;
- КТ ОГК 1 раз в 6 мес до достижения 8 лет, далее 1 раз в год до 12 лет;
- УЗИ органов малого таза для девочек 1 раз в 6–12 мес с 8 и до 40 лет;
- консультация врача-генетика пациенту при планировании деторождения, так как риск передачи патогенных вариантов гена *DICER1* составляет 50 % (высокий генетический риск);
- для родственников пациента первой линии родства рекомендуется провести сегрегационный анализ — молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру в целях определения была ли мутация унаследована от родителей или возникла *de novo*.

### Заключение

Низкая частота встречаемости *DICER1*-синдрома в популяции, не до конца изученный молекулярно-генетический механизм развития синдрома, а также противоречивые литературные данные затрудняют выбор оптимальной тактики его лечения. В связи с этим клинические наблюдения пациентов данной группы представляют особый научный интерес.

Для разработки клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с *DICER1*-синдромом требуется обобщенная информация обо всех известных случаях с подробным описанием манифестации симптомов. Целесообразно создание регистра больных, а также обсуждение данной патологии на научно-образовательных платформах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:376–89. [Golubev N.A., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Zalevskaya O.V. The incidence of diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders in children within the framework of the national project “Healthcare” of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = Modern Problems of Health Care and Medical Statistics. 2019;3:376–89. (In Russ.)].
2. Национальное руководство «Детская хирургия». Под ред. чл.-корр. РАН А.Ю. Разумовского, 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: «ГЭОТАР Медиа», 2021. С. 1175. [National Guidelines for Pediatric Surgery. Ed. Corresponding member RAS A.Yu. Razumovsky, 2<sup>nd</sup> edition, revised and expanded. M.: “GEOTAR Media”, 2021. P. 1175. (In Russ.)].
3. Долгушин Б.И., Поляков В.Г., Гелиашвили Т.М., Гаджиева Э.Х. Пащитовидной железы у детей: ключевые рекомендации. Педиатрия сегодня. 2022;6(25):6–7. [Dolgushin B.I., Polyakov V.G., Geliashvili T.M., Gadzhieva E.Kh. Thyroid cancer in children: key recommendations. *Pediatriya segodnya* = Pediatrics Today. 2022;6(25):6–7. (In Russ.)].
4. Caroleo A.M., De Ioris M.A., Boccuto L., Alessi I., Del Baldo G., Cacchione A., Agolini E., Rinelli M., Serra A., Carai A., Mastronuzzi A. *DICER1* Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Front Oncol*. 2021;10:614541. doi: 10.3389/fonc.2020.614541.
5. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P., Field A.P., Hill D.A., Dehner L.P. *DICER1* tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol*. 2022;35(1):4–22. doi: 10.1038/s41379-021-00905-8.
6. Schultz K.A.P., Stewart D.R., Kamihara J., Bauer A.J., Merideth M.A., Stratton P., Laryssa A.H., Harris A.K., Doros L., Field A., Carr A.G., Dehner L.P., Messinger Y., Ashley D.H. *DICER1* Tumor Predisposition. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1998–2023.
7. Kim J., Field A., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer*. 2017;141(10):2030–6. doi: 10.1002/ijc.30907.
8. Thunders M., Delahunt B. Gene of the month: *DICER1*: ruler and controller. *J Clin Pathol*. 2021;74 (2):69–72. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207203.
9. Klein S.D., Martinez-Agosto J.A. Hotspot Mutations in *DICER1* Causing GLOW Syndrome-Associated Macrocephaly via Modulation of Specific microRNA Populations Result in the Activation of PI3K/ATK/mTOR Signaling. *Microna*. 2020;9(1):70–80. doi: 10.2174/2211536608666190624114424.
10. Darbinyan A., Morotti R., Cai G., Prasad M.L., Christison-Lagay E., Dinauer C., Adeniran A.J. Cytomorphologic features of thyroid disease in patients with *DICER1* mutations: A report of cytology-histopathology correlation in 7 patients. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(10):746–56. doi: 10.1002/cncy.22329.
11. Khan N.E., Bauer A.J., Schultz K.A.P., Doros L., Decastro R.M., Ling A., Lodish M.B., Harney L.A., Kase R.G., Carr A.G., Rossi C.T., Field A., Harris A.K., Williams G.M., Dehner L.P., Messinger Y.H., Hill D.A., Stewart D.R. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the *DICER1* Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1614–22. doi: 10.1210/jc.2016-2954.
12. Camelle-Teijeiro J.M., Mete O., Asa S.L., LiVolsi V. Inherited Follicular Epithelial-Derived Thyroid Carcinomas: From Molecular Biology to Histological Correlates. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):77–101. doi: 10.1007/s12022-020-09661-y.
13. Oliver-Petit I., Bertozzi A.I., Grunenwald S., Gambart M., Pigeon-Kerchiche P., Sadoul J.L., Caron P.J., Savagner F. Multinodular goitre is a gateway for molecular testing of *DICER1* syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(5):669–75. doi: 10.1111/cen.14074.
14. Canberk S., Ferreira J.C., Pereira L., Batista R., Vieira A.F., Soares P., Sobrinho Simões M., Máximo V. Analyzing the Role of *DICER1* Germline Variations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):296–303. doi: 10.1159/000509183.
15. Darbinyan A., Morotti R., Cai G. Cytomorphologic features of thyroid disease in patients with *DICER1* mutations: A report of cytology-histopathology correlation in 7 patients. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(10):746–56. doi: 10.1002/cncy.22329.
16. van der Tuin K., de Kock L., Kamping E.J., Hannema S.E., Pouwels M.M., Niedziela M., van Wezel T., Hes F.J., Jongmans M.C., Foulkes W.D., Morreau H. Clinical and Molecular Characteristics May Alter Treatment Strategies of Thyroid Malignancies in *DICER1* Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):277–84. doi: 10.1210/jc.2018-00774.
17. Peiling Yang S., Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):577–95. doi: 10.1530/ERC-16-0067.
18. Шульц К.Э.П., Вильямс Г.М., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Хилл Э.Д., Денер Л.П., Мессингер Й.Г. *DICER1*-синдром и плевро-пульмональная бластома: отчет международного регистра плевро-пульмональной бластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2017;4(4):13–9. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19. [Schultz K.A.P., Williams G.M., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R., Hill A.D., Dehner L.P., Messinger Y.H. *DICER1* syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(4):13–9. (In Russ.)].
19. Altaraihi M., Hansen T.V.O., Santoni-Rugiu E., Rossing M., Rasmussen Å.K., Gerdes A.M., Wadt K. Prevalence of Pathogenic Germline *DICER1* Variants in Young Individuals Thyroidectomised Due to Goitre - A National Danish Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727970. doi: 10.3389/fendo.2021.727970.
20. Bakhuizen J.J., Hanson H., van der Tuin K., Lalloo F., Tischkowitz M., Wadt K., Jongmans M.C.J.; SIOPE Host Genome Working Group; CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group; Expert Network Members. Surveillance recommendations for *DICER1* pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Fam Cancer*. 2021;20(4):337–48. doi: 10.1007/s10689-021-00264-y.
21. Niedziela M., Muchantef K., Foulkes W.D. Ultrasound features of multinodular goiter in *DICER1* syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):15888. doi: 10.1038/s41598-022-19709-0.
22. Nagasaki K., Shibata N., Nyuzuki H., Sasaki S., Ogawa Y., Soda S., Kogai T., Hishinuma A. A Japanese Family with *DICER1* Syndrome Found in Childhood-Onset Multinodular Goitre. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(7–8):477–82. doi: 10.1159/000511140.
23. Rio Frio T., Bahubeshi A., Kanellopoulou C., Hamel N., Niedziela M., Sabbaghian N., Pouchet C., Gilbert L., O'Brien P.K., Serfas K., Broderick P., Houlston R.S. *DICER1* mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli–Leydig cell tumors. *JAMA*. 2011;305(1): 68–77. doi: 10.1001/jama.2010.1910.
24. Foulkes W.D., Bahubeshi A., Hamel N., Pasini B., Asioli S., Baynam G., Choong C.S., Charles A., Frieder R.P., Dishop M.K., Graf N., Ekim M., Bouron-Dal Soglio D., Arseneau J., Young R.H., Sabbaghian N., Srivastava A., Tischkowitz M.D., Priest J.R. Extending the phenotypes associated with *DICER1* mutations. *Hum Mutat*. 2011;32(12):1381–4. doi: 10.1002/humu.21600.
25. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., Turner J., Shah R., Schneider K., Schneider K.W., Carr A.G., Harney L.A., Baldinger S., Frazier A.L., Orbach D., Schneider D.T., Malkin D., Dehner L.P., Messinger Y.H., Hill D.A. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(10):2251–61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.

## Осложнения после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции у 14-летней девочки с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы

Ю.Ю. Соколов<sup>1, 2</sup>, Д.П. Ананьев<sup>1</sup>, А.М. Ефременков<sup>1, 2</sup>, Е.Н. Солоднина<sup>1, 3</sup>, О.В. Мелехина<sup>4</sup>, А.П. Зыкин<sup>1, 2</sup>, Р.А. Ахматов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

**Контактные данные:** Артем Михайлович Ефременков [efremart@yandex.ru](mailto:efremart@yandex.ru)

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является одним из самых сложных оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии детского возраста. Представляем свое клиническое наблюдение осложненного течения послеоперационного периода после данной операции у 14-летней девочки.

Девочка оперирована по поводу солидной псевдопапиллярной опухоли головки поджелудочной железы (ПЖ), были выполнены лапароскопически-ассистированная пилоросохраняющая ПДР, мобилизация и удаление опухоли, дистально с культей ПЖ сформирован панкреатоеюноанастомоз с отключенной по Ру петлей тощей кишки. Поздний послеоперационный период осложнился механической желтухой. Была наложена чрескожная чреспеченочная холангиостомия, выполнена реканализация гепатикоюноанастомоза с наложением наружно-внутреннего чреспеченочного дренажа. В дальнейшем было проведено 5 курсов баллонной дилатации стриктуры билиодигестивного анастомоза.

Своим наблюдением мы хотели продемонстрировать некоторые осложнения ПДР у детей и показать возможные варианты их коррекции.

**Ключевые слова:** дети, солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы, механическая желтуха, билиарная декомпрессия, панкреатодуоденальная резекция, чрескожная чреспеченочная холангиостомия

**Для цитирования:** Соколов Ю.Ю., Ананьев Д.П., Ефременков А.М., Солоднина Е.Н., Мелехина О.В., Зыкин А.П., Ахматов Р.А. Осложнения после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции у 14-летней девочки с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):61–8.

### Информация об авторах

Ю.Ю. Соколов: д.м.н., профессор, врач-детский хирург детского хирургического отделения ЦКБ с поликлиникой Управделами Президента РФ, заведующий кафедрой детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого РМАНПО, e-mail: [sokolov-surg@yandex.ru](mailto:sokolov-surg@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>

Д.П. Ананьев: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии) ЦКБ с поликлиникой Управделами Президента РФ, e-mail: [ananyew2365@mail.ru](mailto:ananyew2365@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0494-4098>

А.М. Ефременков: к.м.н., заведующий детским хирургическим отделением ЦКБ с поликлиникой Управделами Президента РФ, доцент кафедры детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого РМАНПО, e-mail: [efremart@yandex.ru](mailto:efremart@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>

Е.Н. Солоднина: д.м.н., заведующая отделением эндоскопии ЦКБ с поликлиникой Управделами Президента РФ, доцент кафедры детской хирургии с курсом эндоскопии ЦГМА Управделами Президента РФ, e-mail: [solodnina@gmail.com](mailto:solodnina@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>

О.В. Мелехина: к.м.н., заведующая отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии МНЦ им. А.С. Логинова, e-mail: [melekhina530@gmail.com](mailto:melekhina530@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>

А.П. Зыкин: к.м.н., врач-детский хирург, эндоскопист детского хирургического отделения ЦКБ с поликлиникой Управделами Президента РФ, ассистент кафедры детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого РМАНПО, e-mail: [alr-z@yandex.ru](mailto:alr-z@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3551-1970>

Р.А. Ахматов: к.м.н., врач-детский хирург, ассистент кафедры детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого РМАНПО, e-mail: [romaahmatov@yandex.ru](mailto:romaahmatov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5415-0499>

### Вклад авторов

Ю.Ю. Соколов, А.М. Ефременков, Е.Н. Солоднина, О.В. Мелехина: разработка концепции и дизайна статьи

А.М. Ефременков, А.П. Зыкин, Р.А. Ахматов: сбор и обработка материала

А.М. Ефременков: статистическая обработка данных

А.М. Ефременков, А.П. Зыкин: написание текста рукописи

Ю.Ю. Соколов, Д.П. Ананьев, А.М. Ефременков, Е.Н. Солоднина, О.В. Мелехина: научное и литературное редактирование статьи

## Complications after pylori-preserving pancreatoduodenal resection in a 14-year-old girl with a solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Yu. Yu. Sokolov<sup>1,2</sup>, D. P. Ananyev<sup>1</sup>, A. M. Efremkov<sup>1,2</sup>, E. N. Solodinina<sup>1,3</sup>, O. V. Melekhina<sup>4</sup>, A. P. Zykin<sup>1,2</sup>, R. A. Akhmatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>3</sup>Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; Bldg. 1A, 19, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <sup>4</sup>Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Pancreatoduodenal resection (PDR) is one of the most difficult surgical interventions in abdominal surgery of childhood. We present our clinical observation of a postoperative complication in a 14-years-old girl.

The girl was operated on for a solid pseudopapillary tumor of the head of the pancreas, laparoscopically assisted pylori-preserving PDR was performed, mobilization and removal of the tumor was performed, distally between the stump of the pancreas and the Roux-en-Y loop of pancreatojejunostomosis was formed. Mechanical jaundice occurred in the late postoperative period. Percutaneous transhepatic cholangiostomy, recanalization of hepaticojunction anastomosis with the formation of external-internal transhepatic drainage was performed. 5 courses of balloon dilation of the stricture of the biliary digestive anastomosis were performed later.

We demonstrate some complications of PDR in children and show possible options for their correction.

**Key words:** children, solid pseudopapillary tumor of the pancreas, mechanical jaundice, biliary decompression, pancreatoduodenal resection, percutaneous transhepatic cholangiostomy

**For citation:** Sokolov Yu.Yu., Ananyev D.P., Efremkov A.M., Solodinina E.N., Melekhina O.V., Zykin A.P., Akhmatov R.A. Complications after pylori-preserving pancreatoduodenal resection in a 14-year-old girl with a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):61–8.

### Information about the authors

Yu. Yu. Sokolov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Pediatric Surgical Department of Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: sokolov-surg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>

D. P. Ananyev: Cand. of Sci. (Med.), Chief of Surgery of Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation, e-mail: ananyev2365@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0494-4098>

A. M. Efremkov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Surgical Department of Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation, Assistant Professor Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: efremart@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>

E. N. Solodinina: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department of Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery with a course in endoscopy at Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, e-mail: solodinina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>

O. V. Melekhina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: melekhina530@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>

A. P. Zykin: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon, Endoscopist of the Pediatric Surgical Department of Central Clinical Hospital with Clinic of the Office of the President of the Russian Federation, Assistant Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: alr-z@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3551-1970>

R. A. Akhmatov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon, Assistant Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: romaahmatov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5415-0499>

### Authors' contributions

Yu. Yu. Sokolov, A. M. Efremkov, E. N. Solodinina, O. V. Melekhina: concept development and article design

A. M. Efremkov, A. P. Zykin, R. A. Akhmatov: collection and processing of the material

A. M. Efremkov: statistical data processing

A. M. Efremkov, A. P. Zykin: writing the text of the article

Yu. Yu. Sokolov, D. P. Ananyev, A. M. Efremkov, E. N. Solodinina, O. V. Melekhina: scientific and literary editing of the article

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

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

**Информированное согласие.** Получено согласие от родителей на использование информации о пациентах в научных исследованиях и публикациях. / **Informed consent.** Parental consent has been obtained for the use of patient information in scientific research and publications.

### Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является одним из самых сложных оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии. Показанием к выполнению ПДР у взрослых пациентов в подавляющем большинстве случаев являются опухоли головки поджелудочной железы (ПЖ) или большого дуоденального сосочка [1, 2]. В педиатрической популяции необходимость проведения ПДР возникает крайне редко и связана с новообразованиями, аномалиями

развития, тяжелыми травмами головки ПЖ и/или двенадцатиперстной кишки [3–7]. Сложные анатомические взаимоотношения, вариативность кровоснабжения, необходимость наложения нескольких панкреато- и билиодигестивных анастомозов обуславливают высокий процент периоперационных осложнений после ПДР [1, 6]. Своевременная диагностика, коррекция и профилактика ранних и поздних послеоперационных осложнений бывает затруднена в связи с редкой необходимостью выпол-

нения ПДР у детей и зачастую отсутствием должного опыта и технических возможностей в ряде педиатрических стационаров [6, 8–10]. Представляем свое клиническое наблюдение осложненного течения послеоперационного периода после ПДР у 14-летней девочки.

### Клиническое наблюдение

В отделение детской хирургии ЦКБ Управделами Президента РФ (ЦКБ) госпитализирована девочка 14 лет с жалобами на периодические боли в верхних отделах живота. Из анамнеза известно, что за 2 мес до поступления в ЦКБ ребенок по месту жительства в экстренном порядке перенес верхнесрединную лапаротомию и биопсию опухоли головки ПЖ. Гистологическое заключение – солидная псевдопапиллярная опухоль (СППО) ПЖ.

При обследовании в стационаре по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в области головки ПЖ определялось солидной структуры новообразование размерами  $68 \times 63 \times 60$  мм с четкими, ровными контурами (рис. 1). При эндосонографии в головке ПЖ визуализировалось опухолевидное образование размерами до  $52 \times 54$  мм, с ровным, четким контуром, округлой формы, неоднородной эхоструктуры (преимущественно гипоэхогенное с наличием зон повышенной эхогенности и анэхогенных включений) (рис. 2). При осмотре в режиме цветового доплеровского картирования в образовании отмечался слабый кровоток. Учитывая результаты лучевых методов диагностики и предшествующего гистологического исследования, был подтвержден диагноз СППО головки ПЖ.

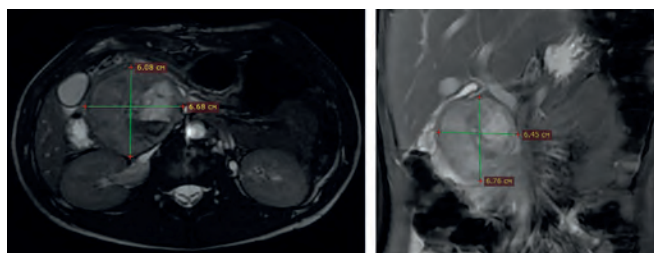


Рис. 1. МРТ: в области головки ПЖ определяется солидное новообразование

Fig. 1. MRI: a solid neoplasm in the head of the pancreas

Больной была выполнена лапароскопически-ассистированная пилоросохраняющая ПДР. Мобилизация и удаление опухоли проведены лапароскопическим доступом, реконструктивный этап – через срединную мини-лапаротомию (рис. 3). В ходе вмешательства начальный отрезок тощей кишки был анастомозирован дистально с культей ПЖ двухрядным инвагинационным панкреатоеюноанастомозом «конец-в-конец». В 20 см дистальнее тощая кишка была пересечена шовным аппаратом EndoGia 60 мм. Аборальный конец проведен позадибодочно и наложен холецистоеюноанастомоз «бок-в-бок» обвивным швом нитью Викрил 4/0. В 20 см дистальнее наложен дуоденоеюноанастомоз «конец-

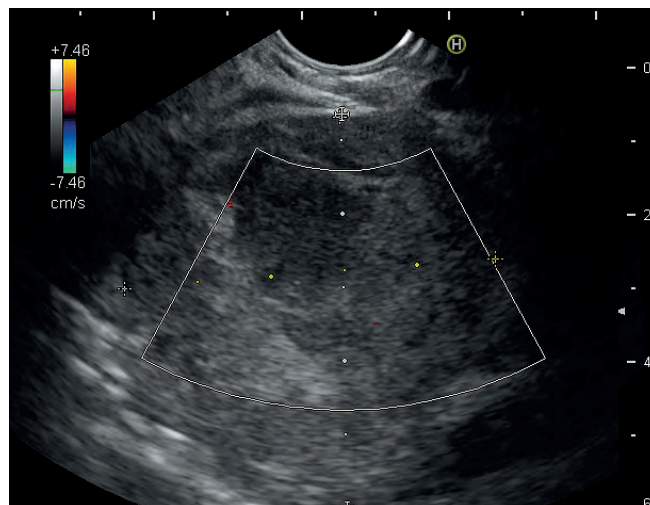


Рис. 2. Эндосонография: в головке поджелудочной железы визуализируется опухолевидное образование с ровным, четким контуром, округлой формы, неоднородной эхоструктуры

Fig. 2. Endosonography: in the head of the pancreas a tumor-like formation is visualized with a smooth, clear contour, round shape, heterogeneous echostructure

в-бок» обвивным однорядным швом нитью Викрил 4/0. В 30 см дистальнее дуоденоеюноанастомоза с помощью шовного аппарата EndoGia 60 мм был наложен межкишечный анастомоз «бок-в-бок». Подпеченочное пространство дренировано через контрапертуру справа, область панкреатоеюноанастомоза дренирована через контрапертуру слева.

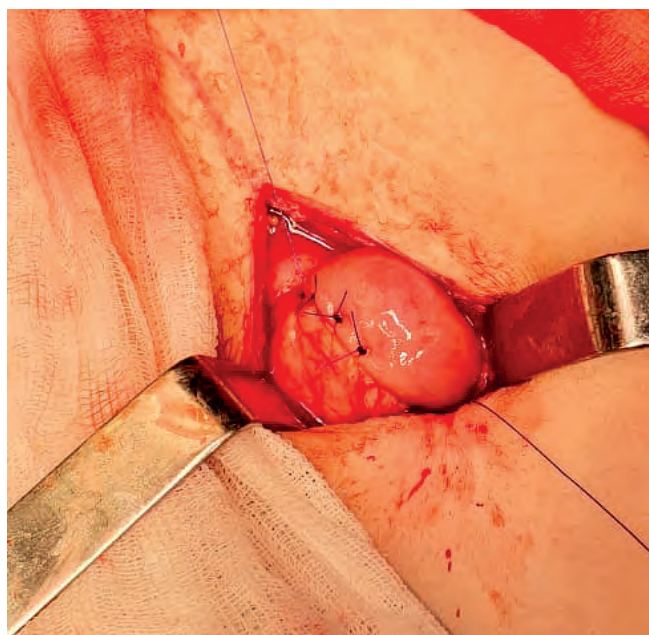


Рис. 3. Инвагинационный панкреатоеюноанастомоз «конец-в-конец» выполнен через срединную мини-лапаротомию

Fig. 3. “End-to-end” invaginative pancreaticojejunostomy was performed through a midline minilaparotomy

На фоне парентерального питания, антибактериальной и антисекреторной терапии, продленной эпидуральной анестезии ранний послеоперационный период протекал относительно гладко. На 5-е сутки у девочки

появились некупируемые боли в правых отделах живота и субиктеричность склер. По данным УЗИ и МРТ отмечено расширение внутрипеченочных желчных протоков, при этом желчный пузырь и пузырный проток не визуализировались.

Ввиду нарастания явлений механической желтухи на 9-е сутки больной проведены релапаротомия, холецистэктомия и был наложен гепатикоюноанастомоз (ГЕА) с чреспеченочным дренированием через левый долево-печеночный проток по Прадери–Смиту. Однако при окончании оперативного вмешательства дренаж был утерян.

В раннем послеоперационном периоде отмечались разлитые боли по всему животу, тошнота и рвота. На 2-е сутки появилась картина разлитого перитонита, по данным УЗИ во всех отделах брюшной полости определялась свободная жидкость. Проведена диагностическая пункция брюшной полости, получена желчь, принято решение о релапаротомии. При ревизии брюшной полости установлено, что все наложенные ранее анастомозы состоятельны, по диафрагмальной поверхности на границе 2-го и 3-го сегментов имеется дефект капсулы печени от проведенного ранее транспеченочного дренажа, поступления желчи из дренажного канала на момент операции не отмечено. Брюшная полость санирована и повторно дренирована.

В послеоперационном периоде отмечено улучшение общего состояния больной, уменьшение болевого синдрома, однако сохранялись явления гастростаза. На 4-е сутки появилась картина билиарной гипертензии, связанной с отеком и непроходимостью наложенного ГЕА. Больной под контролем УЗИ и рентгеноскопии была наложена чрескожная чреспеченочная наружно-внутренняя холангиостома. Одномоментно выполнена фиброгастроэнтероскопия, в ходе которой в области дуоденоюноанастомоза и межкишечного анастомоза были обнаружены выраженные явления местного воспаления. Попытка проведения через анастомозы зонда для кормления оказалась безуспешной. Учитывая эндоскопическую картину анастомозита, в лечение добавлен дексаметазон. Для стимуляции перистальтики желудка и верхних отделов желудочно-кишечного тракта в желудок через зонд введен водорастворимый контраст Омнипак (в разведении с изотоническим раствором хлорида натрия 50/50). Девочке в течение дня было рекомендовано постоянно жевать резинку. После этого ребенку разрешили пить через рот с открытым зондом в неограниченном количестве. Для местной противовоспалительной терапии внутрь был назначен холодный раствор солукортена с изотоническим раствором. На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика, через 3 сут начато энтеральное кормление смесью Суппортан, на 7-е сутки ребенок переведен на общий стол. Через 15 сут наружно-внутренний холангиостомический дренаж был удален. Ребенок был выписан из стационара на 35-е сутки после операции.

Через 4 мес после выписки у ребенка появилась желтуха. При проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии было выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков (рис. 4). Больной была вновь наложена чрескожная чреспеченочная холангиостома, выполнена реканализация ГЕА с наложением наружно-внутреннего чреспеченочного дренажа. В дальнейшем было проведено 5 курсов баллонной дилатации стриктуры билиодигестивного анастомоза. После полной реканализации анастомоза холангиостомический катетер был удален. Катамнез прослежен 2 года, рецидива стеноза ГЕА не отмечено.

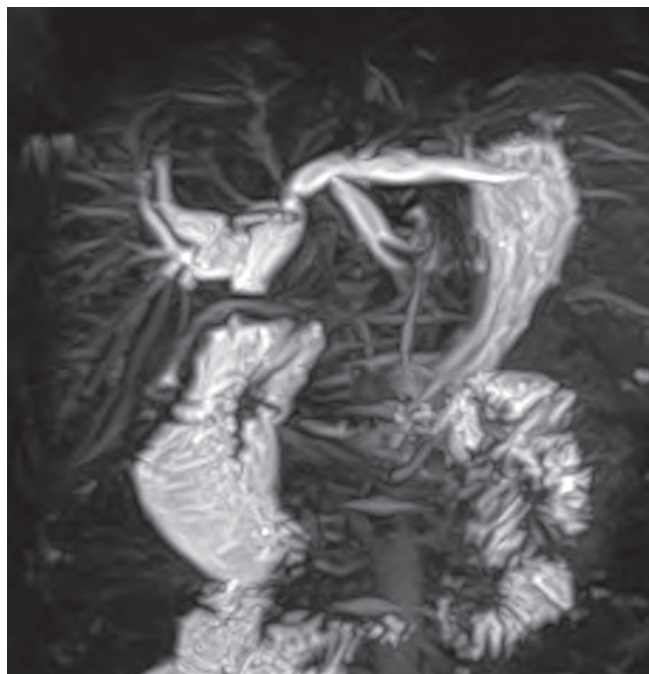


Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: расширение внутрипеченочных желчных протоков, стеноз ГЕА

Fig. 4. Magnetic resonance cholangiopancreatography: dilation of intrahepatic bile ducts, stenosis of hepaticojunoanastomosis

### Обсуждение

В детской хирургии показания к ПДР возникают чрезвычайно редко, что делает актуальным анализ даже отдельных клинических наблюдений [3–8, 11]. Несмотря на совершенствование анестезиологического обеспечения, техники оперативных вмешательств, медицинского оборудования, количество осложнений ПДР и послеоперационная летальность остаются на высоком уровне как во взрослых, так и в педиатрических стационарах [1, 12, 13]. Публикаций, посвященных коррекции осложнений после ПДР у детей, крайне мало и все они ограничиваются описаниями опыта единичных хирургических центров [6, 8, 9, 14]. В этой связи не разработана классификация послеоперационных осложнений, а методы их коррекции зачастую экстраполируются с данными взрослых панкреатобилиарных хирургов [3, 4, 10].

С момента публикации в 1992 г. описания первой лапароскопической ПДР М. Gagner и А. Pomp, выполненной 30-летней пациентке с хроническим панкреатитом, появилось множество публикаций, метаанализов и рандомизированных контролируемых исследований, посвященных выбору оперативного доступа для выполнения этой операции у взрослых [2, 13]. При анализе данных литературы лапароскопический доступ при ПДР не имеет значимых преимуществ в сроках функционального восстановления перед традиционными открытыми оперативными вмешательствами, к тому же требует гораздо более длительной кривой обучения [1]. В связи с этим перспективным может быть лапароскопически-ассистированный способ выполнения ПДР, при котором удаление панкреатодуоденального органокомплекса проводится лапароскопическим доступом, а реконструктивный этап выполняется через мини-лапаротомию. По мнению некоторых авторов, такое сочетание оперативных доступов позволяет более надежно сформировать панкреато- и билиодигестивные анастомозы и значительно сократить время хирургической операции в сравнении с тотально-лапароскопическими вмешательствами [15, 16]. Наличие уже имеющегося после перенесенной лапаротомии рубца на передней брюшной стенке, отсутствие необходимости при СППО в выполнении лимфаденэктомии, а также желание сократить общее время операции послужили основанием для выбора именно такого доступа у нашей больной.

С момента впервые выполненной в 1936 г. А. Whipple ПДР предложено множество вариантов как самого реконструктивного этапа операции, так и способов формирования панкреато- и билиодигестивных анастомозов, при этом консенсус относительно выбора оптимального способа реконструкции пока не достигнут [17, 18]. Самым грозным осложнением ПДР является несостоятельность панкреатоеюноанастомоза с возникновением панкреатической фистулы, перипанкреатического инфильтрата и возможным развитием аррозивного кровотечения [2, 13]. Считается, что «мягкая» культя ПЖ с малым диаметром главного панкреатического протока является неблагоприятным фактором в плане возможного развития данных осложнений [17, 19]. В связи с малыми размерами главного панкреатического протока панкреатоеюноанастомоз по принципу «проток—мукоза», как правило, у детей технически практически невыполним. В педиатрической практике у подавляющего числа больных характеристики культи ПЖ соответствуют «мягкой» железе, в связи с чем анастомоз с дистальной культей ПЖ мы формировали на отдельной изолированной петле, что, на наш взгляд, в отличие от других вариантов реконструкции может предотвратить неблагоприятное воздействие панкреатического секрета, желчи и желудочного содержимого на сформированный панкреатоеюноанастомоз.

Холецистоеюностомия в настоящее время редко выполняется у непаллиативных взрослых больных. В нашем клиническом наблюдении на первой операции в качестве билиодигестивного анастомоза был выбран холецистоеюноанастомоз «бок-в-бок». К такому варианту реконструкции мы прибегли из-за того, что диаметр общего печеночного протока по данным УЗИ был всего лишь 3 мм. Однако при этом не был учтен факт гипоплазии пузырного протока, что привело в раннем послеоперационном периоде к развитию билиарной обструкции и необходимости проведения повторной операции, в ходе которой была выполнена холецистэктомия и наложен ГЕА. С учетом узкого диаметра билиодигестивного соустья решено было разгрузить область анастомоза транспеченочным дренажом по Прадери—Смиту. К сожалению, к концу оперативного вмешательства транспеченочный дренаж был утерян, что вследствие поступления через дренажный канал в печени в брюшную полость желчи привело к развитию разлитого желчного перитонита.

В дальнейшем отсутствие внутреннего стентирования билиодигестивного анастомоза сначала в раннем, а потом и в отдаленном послеоперационном периодах способствовало развитию стриктуры ГЕА, что потребовало чрескожной чреспеченочной реканализации анастомоза и баллонной дилатации ранней стриктуры с положительным эффектом.

Ранние билиарные стриктуры развиваются в 2 % наблюдений после ПДР. Установлено, что независимым фактором риска развития ранних стриктур билиодигестивного анастомоза является узкий общий печеночный проток ( $\leq 5$  мм) [20, 21]. Для устранения ранних билиарных стриктур применяют регепатикоэнтеростомию, чрескожную чреспеченочную баллонную дилатацию, стентирование ГЕА. Наиболее надежным считается повторное формирование соустья, однако этот метод сопряжен с большой частотой осложнений и даже летальностью, а повторные стриктуры после регепатикоэнтеростомии развиваются в 20–25 % наблюдений. В последнее время хорошо себя зарекомендовали чрескожные чреспеченочные вмешательства, успех которых составляет от 50 до 100 % [22]. Однако остается неясным, увеличивают ли ранние билиарные стриктуры после ПДР риск развития поздних [20–22].

Наиболее частым осложнением ПДР является длительный гастростаз, который, по данным литературы, у взрослых встречается в 60–80 % наблюдений [23]. В публикациях, посвященных ПДР у детей, также указывается на наличие данного осложнения, однако оценить его частоту в педиатрической популяции сложно. В англоязычной литературе данное состояние именуется «парезом желудка» или «задержкой опорожнения желудка» и под ним подразумевается необходимость назогастрального дренирования более 4 сут после операции или повторной установ-

ки желудочного зонда на 3-и сутки (International Study Group of Pancreatic Surgery, ISGPS) [24].

В литературе имеется множество публикаций, посвященных влиянию при ПДР объема резекции, хирургического доступа и различных вариантов реконструкции на частоту и степень послеоперационного пареза желудка у взрослых пациентов [12]. В некоторых из них утверждается, что пилоросохраняющие резекции чаще осложняются парезом желудка [25], однако в некоторых метаанализах было показано, что ПДР с сохранением привратника и стандартная ПДР не отличаются по частоте развития гастростаза [26, 27].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных этиологии пареза желудка, медикаментозной профилактике и лечению гастростаза после ПДР, особенно у детей, мы практически не встретили. Считается, что эритромицин в меньших дозах, чем применяется для антибактериального эффекта, является антагонистом рецепторов мотилина в антральном отделе желудка и начальном сегменте двенадцатиперстной кишки и стимулирует 3-ю фазу активности мигрирующего моторного комплекса [28]. Его безопасность и эффективность были продемонстрированы в многочисленных исследованиях, в том числе и у детей при состояниях, не связанных с перенесенными оперативными вмешательствами [29]. Мы имеем единичный начальный опыт применения эритромицина у детей с гастростазом и можем отметить его эффективность.

В ряде публикаций имеются указания на положительное влияние на перистальтику желудка жевательной резинки [30, 31]. Однако, по мнению некоторых авторов, положительный эффект не связан со скоростью опорожнения желудка, а облегчение симптомов возникает за счет других механизмов, таких как повышенное слюноотделение и активация вегетативной нервной системы [32]. Влияние жевательной резинки на послеоперационный парез желудка после ПДР показано в исследовании 2015 г., где отмечено статистически незначимое более раннее начало энтераль-

ного кормления и дефекации [33]. В нашем клиническом наблюдении назначение жевательной резинки с неограниченным по объему питьем способствовало восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта и значительно улучшило психологическое состояние пациентки.

Имеются публикации, посвященные положительному действию кортикостероидов для лечения кишечной обструкции, связанной с анастомозитом [34]. Отсутствие противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов, а также сроки послеоперационного периода, исключающие появление несостоятельности анастомозов, позволили нам применить данный вид терапии.

Стриктура билиодигестивных анастомозов является редким осложнением билиарной хирургии у детей [35]. В большинстве случаев лечения стенозов ГЕА ранее была повторная операция с реконструкцией билиодигестивного анастомоза, иногда с применением транспеченочных дренажей [36]. В настоящее время интервенционные чрескожные чреспеченочные вмешательства, давно зарекомендовавшие себя у взрослых больных, с успехом применяются у детей не только для купирования билиарной гипертензии, но и как метод окончательного лечения [37–41]. Данный подход в нашем клиническом случае позволил добиться полной реканализации билиодигестивного соустья.

Таким образом, своим наблюдением мы хотели продемонстрировать лишь некоторые возможные осложнения ПДР у детей и показать возможные варианты их коррекции. Ввиду редкости подобных операций в педиатрической практике и отсутствия клинических рекомендаций для детского возраста необходимо использовать для профилактики и коррекции осложнений опыт взрослых хирургов. Выполнение оперативных вмешательств на ПЖ у детей должно проводиться в стационарах, имеющих большой опыт подобных операций, а также обладающих возможностью лечения любых возможных послеоперационных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van Hilst J., de Rooij T., Bosscha K., Brinkman D.J., van Dieren S., Dijkgraaf M.G., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Karsten T.M., Lips D.J., Luyer M.D., Busch O.R., Festen S., Besselink M.G. Dutch Pancreatic Cancer Group. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(3):199–207. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30004-4.
- Poves I., Burdío F., Morató O., Iglesias M., Radošević A., Ilzarbe L., Visa L., Grande L. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;268(5):731–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002893.
- Lindholm E.B., Alkattan A.K., Abramson S.J., Price A.P., Heaton T.E., Balachandran V.P., La Quaglia M.P. Pancreaticoduodenectomy for pediatric and adolescent pancreatic malignancy: A single-center retrospective analysis. *J Pediatr Surg.* 2017;52(2):299–303. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.025.
- d'Ambrosio G., del Prete L., Grimaldi C., Bertocchini A., Lo Zupone C., Monti L., de Ville de Goyet J. Pancreaticoduodenectomy for malignancies in children. *J Pediatr Surg.* 2014;49:534–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.010.
- Ortiz R., Dominguez E., Barrena S., Martinez L., Prieto G., Burgos E., Tovar J.A. Cephalic pancreaticoduodenectomy for bleeding duodenal arteriovenous malformation. *Eur J Pediatr Surg Rep.* 2014;2(1):13–5. doi: 10.1055/s-0033-1357263.
- Jones R.E., Zagory J.A., Tatum M., Tsui W.S., Murphy J. A retrospective analysis of pancreas operations in children. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:39. doi: 10.21037/tgh-20-260.
- Pokorny W.J., Brandt M.L., Harberg F.J. Major duodenal injuries in children: diagnosis, operative management, and outcome. *J Pediatr Surg.* 1986;21(7):613–6. doi: 10.1016/s0022-3468(86)80416-x.
- Ohata R., Okazaki T., Ishizaki Y., Fujimura J., Shimizu T., Lane G.J., Yamataka A., Kawasaki S. Pancreaticoduodenectomy for pancreatoblastoma: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:447–50. doi: 10.1007/s00383-010-2561-1.
- Varshney A., Dhua A.K., Jain V., Agarwala S., Bhatnagar V. Whipple's Pancreaticoduodenectomy in Pediatric Patients: An Experience from a Tertiary Care Center. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018;23(4):212–5. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS\_35\_18.
- Рыбакова Д.В., Керимов П.А., Подлужный Д.В., Патютко Ю.И., Рубанский М.А., Темный А.С., Петраш Е.А., Варфоломеева С.Р., Стилиди И.С. Возможность выполнения гастро/панкреатодуоденальной резекции у детей с опухолями поджелудочной железы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(3):65–70. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-65-70. [Rybakova D.V., Kerimov P.A., Podluzhny D.V., Patyutko Yu.I., Rubansky M.A., Temnyy A.S., Petrash E.A., Varfolomeeva S.R., Stilidi I.S. Possibility for gastro-pancreatoduodenal and pancreatoduodenal surgical resections in children with pancreatic tumors. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrya. Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(3):65–70. (In Russ.).]
- Richards M.K., Clifton M.S. Minimally invasive surgery of the pancreas: a narrative review of current practice. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:38. doi: 10.21037/tgh-20-220.
- Каминский М.Н., Качалов С.Н., Иванов Д.В., Рахимова С.Н. Гастростаз после панкреатодуоденальной резекции: вопросы терминологии и профилактики. *Анналы хирургической гепатологии.* 2022;27(3):100–7. [Kaminsky M.N., Kachalov S.N., Ivanov D.V., Rakhimova S.N. Gastrostasis after pancreatoduodenectomy: issues of terminology and prevention. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology.* 2022;27(3):100–7. (In Russ.).]
- Palanivelu C., Senthilnathan P., Sabnis S.C., Babu N.S., Srivatsan Gurumurthy S., Anand Vijai N., Nalankilli V.P., Praveen Raj P., Parthasarathy R., Rajapandian S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104(11):1443–50. doi: 10.1002/bjs.10662.
- Кулевич Б.О., Разумовский А.Ю., Холостова В.В., Митупов З.Б., Хавкин А.И., Задвернюк А.С., Чумакова Г.Ю., Гордеева Е.А., Аманова М.А. Опыт выполнения панкреатодуоденальной резекции у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(1):56–61. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-56-61. [Kulevich B.O., Razumovsky A.Yu., Kholostova V.V., Mitupov Z.B., Khavkin A.I., Zadvernyuk A.S., Chumakova G.Yu., Gordeeva E.A., Amanova M.A. Experience of performing pancreatoduodenal resection in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(1):56–61. (In Russ.).]
- Tyutyunnik P., Klompaker S., Lombardo C., Lapshyn H., Menonna F., Napoli N., Wellner U., Izrailov R., Baychorov M., Besselink M.G., Abu Hilal M., Fingerhut A., Boggi U., Keck T., Khatkov I.; European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery. Learning curve of three European centers in laparoscopic, hybrid laparoscopic, and robotic pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2022;36(2):1515–26. doi: 10.1007/s00464-021-08439-5.
- Tian F., Wang Y.Z., Hua S.R., Liu Q.F., Guo J.C. Laparoscopic assisted pancreatoduodenectomy: an important link in the process of transition from open to total laparoscopic pancreatoduodenectomy. *BMC Surg.* 2020;20(1):89. doi: 10.1186/s12893-020-00752-5.
- Шабунин А.В., Тавобилов М.М. Выбор способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при радикальных операциях при раке головки поджелудочной железы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2016;1(57):121–5. [Shabunin A.V., Tavobilov M.M. Selecting the most appropriate method of forming pancreatodigestive anastomosis after radical pancreatic head. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University.* 2016;1(57):121–5. (In Russ.).]
- Keck T., Wellner U.F., Bahra M., Klein F., Sick O., Niedergethmann M., Wilhelm T.J., Farkas S.A., Börner T., Bruns C., Kleespies A., Kleeff J., Mihaljevic A.L., Uhl W., Chromik A., Fendrich V., Heeger K., Padberg W., Hecker A., Neumann U.P., Junge K., Kalff J.C., Glowka T.R., Werner J., Knebel P., Piso P., Mayr M., Izibicki J., Vashist Y., Bronsert P., Bruckner T., Limprecht R., Diener M.K., Rossion I., Wegener I., Hopt U.T. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECONSTRUCTION After PANcreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;263(3):440–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001240.
- Hashimoto D., Chikamoto A., Ohmuraya M., Hirota M., Baba H. Pancreatodigestive anastomosis and the postoperative management strategies to prevent postoperative pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *Surg Today.* 2014;44(7):1207–13. doi: 10.1007/s00595-013-0662-x.
- Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V., Palazzo M., Belghiti J., Sauvanet A. Early biliary complications following pancreatoduodenectomy: prevalence and risk factors. *HPB (Oxford).* 2016;18(4):367–74. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012.
- Райн В.Ю., Кислицин Д.П., Чернов А.А., Букирь В.В. Ранние билиарные осложнения панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021;26(4):114–9. doi: 10.16931/1995-5464.2021-4-114-119. [Rayn V.Y., Kislicitsin D.P., Chernov A.A., Bukir V.V. Early biliary complications after pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology.* 2021;26(4):114–9. (In Russ.).]
- Azeemuddin M., Al Qamari T.N., Chaudhry M.B.H., Hamid S., Hasan M., Sayani R. Percutaneous management of biliary enteric anastomotic strictures: an institutional review. *Cureus.* 2018;10(2):e2228. doi: 10.7759/cureus.2228.
- Qiu J., Li M., Du C. Antecolic reconstruction is associated with a lower incidence of delayed gastric emptying compared to retrocolic technique after Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16663. doi: 10.1097/MD.00000000000016663.

24. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37; quiz 38. doi: 10.1038/ajg.2012.373.
25. Warshaw A.L., Torchiana D.L. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160(1):1–4. PMID: 3964962.
26. Wu W., Hong X., Fu L., Liu S., You L., Zhou L., Zhao Y. The effect of pylorus removal on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2,599 patients. *PLoS One.* 2014;9(10):e108380. doi: 10.1371/journal.pone.0108380.
27. Zhou Y., Lin L., Wu L., Xu D., Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *HPB (Oxford).* 2015;17(4):337–43. doi: 10.1111/hpb.12358.
28. Tomomasa T., Kuroume T., Arai H., Wakabayashi K., Itoh Z. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastro intestinal tract. *Dig Dis Sci.* 1986;31(2):157–61. doi: 10.1007/BF01300701.
29. Costalos C., Gounaris A., Varhala E., Kokori F., Alexiou N., Kolovou E. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:23–5. doi: 10.1097/00005176-200201000-00006.
30. Lunding J.A., Nordström L.M., Haukelid A.O., Gilja O.H., Berstad A., Hausken T. Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:618–24. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01076.x.
31. Saliakellis E., Fotoulaki M. Gastroparesis in children. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(3):204–11. PMID: 24714281.
32. Sakamoto Y., Kato S., Sekino Y., Sakai E., Uchiyama T., Iida H., Hosono K., Endo H., Fujita K., Koide T., Takahashi H., Yoneda M., Tokoro C., Goto A., Abe Y., Kobayashi N., Kubota K., Maeda S., Nakajima A., Inamori M. Change of gastric emptying with chewing gum: evaluation using a continuous real-time C breath test (BreathID system). *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):174–9. doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.174.
33. Andersson T., Bjerså K., Falk K., Olsén M.F. Effects of chewing gum against postoperative ileus after pancreaticoduodenectomy – a randomized controlled trial. *BMC Res Notes.* 2015;8:37. doi: 10.1186/s13104-015-0996-0.
34. Arima J., Taniguchi K., Kobayashi T., Tsunematsu I., Kagota S., Sakane J., Suzuki Y., Uchiyama K., Hiramatsu M. Systemic steroid application for treatment of edematous anastomotic stenosis following delta-shaped anastomosis in laparoscopic distal gastrectomy: a case report. *BMC Surg.* 2020;20(1):163. doi: 10.1186/s12893-020-00827-3.
35. Kang L.H., Brown C.N. Pediatric Biliary Interventions in the Native Liver. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33(4):313–23. doi: 10.1055/s-0036-1592323.
36. Sheng Q., Lv Z., Xu W., Xiao X., Liu J., Wu Y. Reoperation After Cyst Excision with Hepaticojejunostomy for Choledochal Cysts: Our Experience in 18 Cases. *Med Sci Monit.* 2017;23:1371–7. doi: 10.1055/s-0036-1592323.
37. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А., Вишневецкий В.А., Гурченкова Е.Ю., Давыдова С.В., Демидова В.С., Дубова Е.А., Зеленев М.А., Израйлов Р.Е., Кармазановский Г.Г., Климов А.Е., Коков Л.С., Кокова Н.И., Кулезнева Ю.В., Осипова Н.Ю., Скруберт В.С., Степанова Ю.А., Тарбаева Н.В., Титова М.И., Фёдоров А.Г., Цвиркун В.В., Цыганков В.Н., Черная Н.Р., Шевченко Т.В., Шуракова А.Б., Шутихина И.В., Щёголев А.И. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи: руководство. М.: Радиология-пресс, 2010. 259 с. [Akinfiev D.M., Bakhmutova E.E., Belyakov G.A., Vishnevsky V.A., Gurchenkova E.Yu., Davydova S.V., Demidova V.S., Dubova E.A., Zelenov M.A., Izrailov R.E., Karmazanovsky G.G., Klimov A.E., Kokov L.S., Kokova N.I., Kulezneva Yu.V., Osipova N.Yu., Skrubert V.S., Stepanova Yu.A., Tarbaeva N.V., Titova M.I., Fedorov A.G., Tsvirkun V.V., Tsygankov V.N., Chernaya N.R., Shevchenko T.V., Shurakova A.B., Shutikhina I.V., Shchegolev A.I. Radiation diagnostics and minimally invasive treatment of obstructive jaundice: a guide. M.: Radiology-press, 2010. 259 p. (In Russ.)].
38. Liu Y.S., Lin C.Y., Chuang M.T., Tsai Y.S., Wang C.K., Ou M.C. Success and complications of percutaneous transhepatic biliary drainage are influenced by liver entry segment and level of catheter placement. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(3):713–22. doi: 10.1007/s00261-017-1258-5.
39. Racadio J.M., Kukreja K. Pediatric biliary interventions. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010;13(4):244–9. doi: 10.1053/j.tvir.2010.04.007.
40. Kahrman G., Ozcan N., Gorkem S.B. Percutaneous management of bile duct stones in children: results of 12 cases. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(2):133–6. doi: 10.5152/dir.2016.16178.
41. Lorenz J.M., Denison G., Funaki B., Leef J.A., Van Ha T., Rosenblum J.D. Balloon dilatation of biliary-enteric strictures in children. *Am J Roentgenol.* 2005;184(1):151–5. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840151.

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

Article was received by the editorial staff: 08.12.2023. Accepted for publication: 08.12.2023.

## Резолюция Совета экспертов «Эволюция взглядов на иммунотерапию нейробластомы высокого риска»

**Для цитирования:** Резолюция Совета экспертов «Эволюция взглядов на иммунотерапию нейробластомы высокого риска». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):69–71.

### Resolution of the Council of Experts “Evolution of views on immunotherapy for high-risk neuroblastoma”

**For citation:** Resolution of the Council of Experts “Evolution of views on immunotherapy for high-risk neuroblastoma”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):69–71.

27 октября 2023 г. состоялся Совет экспертов по вопросам практики лечения нейробластомы (НБ) группы высокого риска, проведенный в целях обсуждения и оптимизации текущих подходов к лечению этого заболевания, основных изменений за последние годы, а также формирования общих положений по применению иммунотерапии (ИТ) препаратом динутуксимаб бета в Российской Федерации.

#### Председатели Совета экспертов:

**Качанов Денис Юрьевич**, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ);

**Кулева Светлана Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга;

**Фечина Лариса Геннадьевна**, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии;

**Шаманская Татьяна Викторовна**, к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных Центров детской онкологии и гематологии России.

#### Участники Совета экспертов:

**Белогурова Маргарита Борисовна**, ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург);

**Диникина Юлия Валерьевна**, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

**Казанцев Илья Викторович**, НИИ ДОУГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

**Кубиров Максим Сергеевич**, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Москва);

**Рубанская Марина Владимировна**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

В ходе Совета экспертов обсуждались вопросы улучшения регистрации, диагностики и терапии НБ. Были рассмотрены данные эффективности и безопасности применения препарата динутуксимаб бета у первичных пациентов с НБ в фазах индукции, постконсолидации; у пациентов с рецидивами и рефрак-

терным течением НБ. Эксперты поделились результатами накопленного клинического опыта в области применения ИТ у пациентов с НБ, а также обобщили и представили данные международных клинических исследований.

### Справка

Динутуксимаб бета (торговое наименование: Карзиба) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисиалоганглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках НБ.

В условиях *in vitro* было показано, что динутуксимаб бета связывается с клеточными линиями НБ, которые, как известно, экспрессируют GD2 и индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC – complement dependent cytotoxicity) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity). В присутствии человеческих эффекторных клеток, включая ядросодержащие клетки периферической крови и гранулоциты, полученные у здоровых доноров, было обнаружено, что динутуксимаб бета дозозависимым образом опосредует лизис клеточных линий НБ и меланомы человека. Кроме того, исследования *in vivo* в сингенной мышинной модели метастазов в печени показали, что динутуксимаб бета блокирует рост и деление опухолевых клеток при метастазах в печени.

Зарегистрированными показаниями для применения препарата Карзиба являются лечение пациентов с НБ группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Во всех показаниях препарат динутуксимаб бета демонстрирует высокую эффективность и хорошо изученный профиль безопасности. Применение препарата динутуксимаб бета у пациентов с НБ значительно улучшает показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоту общих ответов.

Все перечисленные группы пациентов включены в перечень обеспечения Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими (орфанными), заболеваниями «Круг добра» с 2021 г. Текущие критерии Фонда для проведения ИТ при НБ включают группы пациентов с применением препарата на этапе постконсолидации и в фазе индукции, а также больных с рецидивами и рефрактерными формами НБ.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов с НБ, которым показана терапия динутуксимабом бета, а также обновление проекта национальных клинических рекомендаций по НБ. Также участники коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с логистикой и соблюдением сроков начала лечения пациентов с НБ высокого риска/рецидивами заболевания в Российской Федерации.

### На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

ИТ динутуксимабом бета как метод с хорошо изученным профилем безопасности позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунный ответ и способствует достижению длительной ремиссии как у первичных пациентов, так и у больных с рецидивами, рефрактерными формами НБ.

Мультимодальное применение динутуксимаба бета в фазе в постконсолидации у пациентов группы высокого риска, достигших по меньшей мере частичного ответа на индукционную терапию, является стандартом лечения, а применение препарата в фазе индукции – перспективным подходом к терапии НБ.

Химиоиммунотерапия в фазе индукции у первичных пациентов с НБ 4-й стадии в возрасте старше 18 месяцев является воспроизводимой тактикой, выбранный режим химиоиммунотерапии выполним, имеет контролируемый профиль токсичности, в связи с чем данный режим введения динутуксимаба бета может быть рекомендован к проведению в национальных/федеральных и крупных специализированных лечебных учреждениях, обладающих большим опытом проведения ИТ. Обоснованием интенсификации индукционной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска является необходимость улучшения ответа на индукцию и снижение числа первично-рефрактерных случаев заболевания, а также положительное влияние лучшего ответа на отдаленные результаты лечения. В качестве основы для проведения индукционной химиоиммунотерапии рассмотреть протоколы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**По итогам рассмотрения основных вопросов участники Совета экспертов постановили:**

1. Обновить проект национальных клинических рекомендаций в части лечения пациентов с НБ ввиду изменений в практике лечения и внедрения новых методов терапии. Согласовать обновленный проект национальных клинических рекомендаций в ноябре 2023 г. в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ для подачи на рассмотрение в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

2. Рекомендовать включение ИТ динутуксимаб бета в качестве обязательной опции лечения первичных пациентов с НБ высокого риска, а также рефрактерных и рецидивирующих форм НБ согласно актуальной клинической практике. Рекомендовать включение ИТ препаратом динутуксимаб бета в проект национальных клинических рекомендаций.

3. Изучить вопрос увеличения количества курсов ИТ динутуксимаб бета (более 5) на основании международного опыта, в частности при назначении препарата пациентам с рефрактерными или рецидивирующими формами заболевания при достижении частичного ответа на химиоиммунотерапию (режимы ToTem/IrTem + динутуксимаб бета). Рекомендовать включение в проект национальных клинических рекомендаций химиоиммунотерапии и монотерапии с применением динутуксимаба бета как опции терапии для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами НБ.

4. Включить в национальные клинические рекомендации по лечению пациентов с рецидивами и рефрактерными формами НБ протоколы гаплогенной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве одного из вариантов консолидационной терапии при условии достижения объективного ответа на предшествующее лечение.

В качестве основы рассмотреть протокол НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург) и НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва) с последующим назначением препарата динутуксимаб бета в монотерапии.

5. Направить обращение в Фонд «Круг Добра» о возможности формирования резерва лекарственного препарата в учреждениях для обеспечения доступности ИТ для пациентов в кратчайшие сроки в целях выполнения протоколов лечения. Принцип текущей процедуры по утверждению и обеспечению заявок в Фонд «Круг Добра» должен быть пересмотрен и ориентирован на ускоренную процедуру для всех онкологических пациентов ввиду соблюдения временных сроков для выполнения протоколов лечения.

6. Рассмотреть переход на унифицированные формы документов для ускорения принятия решений по заявкам на пациентов с НБ в рамках взаимодействия с региональными органами здравоохранения и Фондом «Круг Добра» (отражение обязательной информации в медицинской документации).

Участники Совета экспертов заключили, что накопленный в России за последние несколько лет положительный опыт в лечении НБ высокого риска, работа Фонда «Круг Добра», проводимые научно-практические мероприятия на национальном/федеральном и региональном уровнях, расширенное применение ИТ препаратом динутуксимаб бета в схемах лечения НБ, а также обновление национальных клинических рекомендаций с включением ИТ позволят улучшить показатели выживаемости пациентов, сократить смертность от основного заболевания и осложнений и улучшить качество жизни пациентов с НБ.

## IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Резолюция по результатам сателлитного симпозиума «Тепадина в онкогематологии: забытые возможности и новые горизонты»

**Для цитирования:** IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Резолюция по результатам сателлитного симпозиума «Тепадина в онкогематологии: забытые возможности и новые горизонты». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):72–5.

**IV Joint Congress of RSDOH “Current problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. Resolution on the results of the satellite symposium “Tepadina in oncohematology: forgotten opportunities and new horizons”**

**For citation:** IV Joint Congress of RSDOH “Current problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. Resolution on the results of the satellite symposium “Tepadina in oncohematology: forgotten opportunities and new horizons”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):72–5.

В практике российской онкогематологии сохраняется высокая потребность в выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и необходимость разработки режимов кондиционирования.

Тиотепа является одним из ключевых компонентов кондиционирования и обладает выраженным противоопухолевым действием и низкой экстрамедуллярной токсичностью [1].

Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт, эксперты, представляющие центры ТГСК в России, сделали следующие выводы по заявленной проблематике:

- тиотепа может быть рекомендована в качестве универсального химиотерапевтического препарата в составе режимов кондиционирования при разнообразных патологических состояниях, требующих проведения ТГСК и комбинированной химиотерапии [1, 2];

- включение тиотепы в протоколы позволяет увеличивать эффективность ТГСК, показатели общей и бессобытийной выживаемости, а также не эскалировать уровень посттрансплантационной токсичности и снижать уровень смертности, связанный с ТГСК [2];

- высокая степень проникновения препарата в центральную нервную систему (ЦНС) — более 90 % — определяет режимы кондиционирования с тиотепой в качестве приоритетных при рефрактерных и/или рецидивирующих лейкозах с поражением головного мозга и опухолях ЦНС высокого риска [4, 5].

Эксперты рекомендуют рассмотреть применение тиотепы при проведении аллогенной и аутологичной ТГСК в Российской Федерации при следующих нозологиях:

1. Острый рецидивирующий и/или рефрактерный миелобластный лейкоз [5–11].
2. Неходжкинские лимфомы с поражением ЦНС в режимах комбинированной химиотерапии [12–14].
3. Герминогенно-клеточные опухоли, эмбриональные опухоли (нейробластома, атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли, медуллобластома, ретинобластома, пинеобластома, эмбриональная опухоль с многослойными розетками), пиломатриксомы, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль [15–25].
4. Первичные иммунодефициты: дефицит аденозиндезаминазы, дефицит пуриноклеозидфосфорилазы, синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgM-синдром, тяжелая врожденная нейтропения, комбинированные иммунодефициты, хроническая гранулематозная болезнь, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и др. [26–34].
5. Синдромы костномозговой недостаточности: приобретенная апластическая анемия, анемия Даймонда–Блекфена, амегакариоцитарная тромбоцитопения [35–38].
6. Гемоглобинопатии: бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия [39–46].

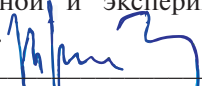
7. Врожденные, в том числе метаболические, заболевания: синдром Гурлер, метахроматическая лейкодистрофия, X-сцепленная адренолейкодистрофия, остеопетроз, болезнь Краббе [34–37].

Тиотепа сегодня является одним из основных компонентов режимов кондиционирования при целом ряде заболеваний в педиатрической практике. Применение тиотепы позволяет сочетать ее с другими химиотерапевтическими средствами и/или тоталь-

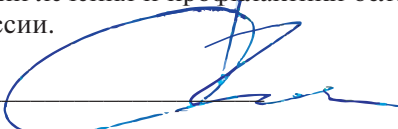
ным обучением тела без повышения токсичности при эскалации дозы и селективной органной токсичности со стороны других химиотерапевтических препаратов. Низкая негематологическая токсичность совместно с мощным миелоаблативным/иммуносупрессивным воздействием обуславливает широкое использование тиотепы во многих режимах кондиционирования при ТГСК.

#### Подписанты:

1. Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.



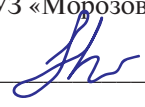
2. Балашов Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением ТГСК № 2, ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений ТГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.



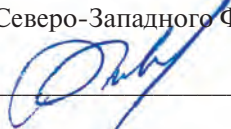
3. Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



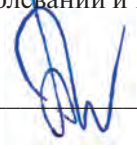
4. Бронин Глеб Олегович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».



5. Быкова Татьяна Александровна, к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Северо-Западного Федерального округа.



6. Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терапина. Регистрационное удостоверение ЛП-001134 от 03.11.2011.
2. Казанцев И.В. Терапина: монография о препарате. СПб., 2014. 78 с.
3. Hara J., Matsumoto K., Maeda N. et al. High-dose thiotepe, in conjunction with melphalan, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors, including brain tumors. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(2):123–8.
4. Heideman R.L., Cole D.E., Balis F. et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepe in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepe. *Cancer Res.* 1989;49(3):736–41.
5. Костарева И.О., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(2):16–23.
6. Киргизов К.И. Доклад «Терапина в терапии ЗНО у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023».
7. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):139–48.
8. Shelikhova L., Ilushina M., Shekhovtsova Z. et al.  $\alpha\beta$  T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(5):179–82.
9. Sora F., Di Grazia C., Chiusolo P. et al. Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplants in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Prepared with Busulfan and Fludarabine (BUFLU) or Thiotepe, Busulfan, and Fludarabine (TBF): A Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):698–703.
10. Malkan Ü.Y., Göker H., Demiroğlu H. et al. A single-center experience of haploidentical stem cell transplantation in hematological malignancies. *Turk J Med Sci.* 2023;53(1):352–9.
11. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А. и др. Опыт применения терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деpleции  $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):32–41.
12. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A. et al.; for the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e110–e121.
13. Kokolo M.B., Fergusson D., O'Neill J. et al. Effectiveness and safety of thiotepe as conditioning treatment prior to stem cell transplant in patients with central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2712–20.
14. Российские клинические рекомендации «Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта», 2020. [Электронный ресурс]: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/129\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/129_2) (дата обращения 22.11.2023).
15. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С. и др. Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2023;10(1):11–24.
16. Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. *Онкопедиатрия.* 2016;3(1):24–35.
17. Дайлидите В.В., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С. и др. Опыт применения тиофосамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2018;5(2):112–9.
18. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):141–56.
19. Choucair M.L., Brisse H.J., Freneaux P. et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatric Blood Cancer.* 2020;67:1–9.
20. Aerts I., Sastre-Garau X., Savignoni A. et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol.* 2013;31:1458–63.
21. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состоящие проблемы на сегодняшний день. *Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2018;5(4):60–73.
22. Dhall G., O'Neil S.H., Ji L. et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on “Head Start” III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1862–72.
23. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B. et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients with High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(8):746–55.
24. Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А. и др. ТанDEMная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2023;10(1):25–32.
25. Okada K., Yamasaki K., Nitani C. Double-conditioning regimen consisting of high-dose thiotepe and melphalan with autologous stem cell rescue for high-risk pediatric solid tumors: A second report. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27953.
26. Slatter M.A., Gennery A.R. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(2):103–14.
27. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$  and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1955–62.
28. Laberko A., Idarmacheva A., Glushkova S. et al. Post-Transplantation Immunosuppression After TCR $\alpha\beta$ /CD19 Graft Depletion Does Not Improve HSCT Outcomes in Primary Immunodeficiency. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):172.e1–172.e4.
29. Marsh R.A., Hebert K., Kim S. et al. Comparison of hematopoietic cell transplant conditioning regimens for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):1097–1104.e2.
30. Кантулаева А.К., Гутковская Е.И., Лаберко А.Л. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ /CD19+–деpleцией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(2):38–45.
31. Prockop S.E., Boulad F., Kernan N.A. et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Of Patients With Wiskott–Aldrich Syndrome With Total Body Irradiation (TBI), Thiotepe and

- Fludarabine Or Cyclophosphamide Followed By T-Cell Depleted Grafts From Alternative Donors. *Blood*. 2013;122(21):4567.
32. Albert M.H., Slatter M.A., Gennery A.R. et al Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood*. 2022;139(13):2066–79.
33. Bhatt S.T., Schulz G., Hente M. et al A single-center experience using alemtuzumab, fludarabine, melphalan, and thiotepa as conditioning for transplantation in pediatric patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28030.
34. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Каплина С.П. и др. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):136–41.
35. Kharya G., Sapkota S., Teotia N. et al. Thiotepa-based reduced toxicity conditioning in combination with post-transplant cyclophosphamide and mTOR inhibitor for heavily transfused acquired severe aplastic anemia in children and young adults: encouraging outcomes of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(2):233–6.
36. Hashem H., Rihani R., Khattab E. et al. Novel Conditioning Regimen for Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia in Children. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):5651.
37. Strahm B., Loewecke F., Niemeyer C.M. et al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond–Blackfan anemia. *Blood Adv*. 2020;4(8):1760–9.
38. Tarek N., Kernan N.A., Prockop S.E. et al. T-cell-depleted hematopoietic SCT from unrelated donors for the treatment of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):744–6.
39. Tan W., He Y., Fenget X. al. Thiotepa-based conditioning regimen compared to non-thiotepa conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation in  $\beta$  thalassemia major: impact on survival. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2082.
40. Vallée T., Schmid I., Gloning L. et al. Excellent outcome of stem cell transplantation for sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2023;102(11):3217–227.
41. de la Fuente J., Dhedin N., Koyama T. et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1197–209.
42. Shadur B., Zaidman I., NaserEddin A. et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e27010.
43. Beschle J., Döring M., Kehrer C. et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr*. 2020;7(1):12.
44. Swaminathan V.V., Meena S., Varla H. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Inborn Errors of Metabolism: Single Center Experience Over Two Decades. *Indian Pediatr*. 2022;59(9):699–702.
45. Rosales F., Peylan-Ramu N., Cividalli G. et al. The role of thiotepa in allogeneic bone marrow transplantation for genetic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(9):861–5.
46. Киргизов К.И., Пристанкова Е.А., Сидорова Н.В. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер – эффективность миелоаблативного кондиционирования. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2015;2(2):46–50.

## «Великих людей питает труд»

Луций Анней Сенека

Детская онкология относится к одному из наиболее современных и стремительно развивающихся направлений клинической и фундаментальной медицины, соединяющей в себе основы педиатрии и онкологии.

Специализированная помощь детям с онкологическими заболеваниями в Ленинграде начала организовываться в 50-х годах XX века. И в истории Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова было очень много выдающихся личностей. Одним из таких людей стал Борис Александрович Колыгин, ученый, писатель, который был неспособен ... уместиться в рамках своего времени... (Е. Глушаков).

24 января 1937 года в деревушке Вологодской губернии в крестьянской семье родился замечательный мальчик. Нельзя сказать, что это был обыкновенный ребенок. Очень любознательный, очень спортивный и очень творческий, он с ранних лет вызывал восхищение окружающих людей. Кто-то его обожал, кто-то уважал, а кто-то относился к нему с опаской. Именно такое отношение и стало для него нормой на протяжении всей жизни. Обладая острым умом и редкой памятью, он быстро осваивал все новое и неудивительно, что школу он закончил с медалью.

спорт, хобби и досуг. Газета «Пульс» от 28 июня 1960 года была полностью посвящена 68-му выпуску (выпуску, в котором учился Б.А. Колыгин). В наставлениях от ректора Института А.И. Иванова звучат следующие слова: «Вы получили, товарищи, хорошую теоретическую и практическую подготовку. Ваши учителя научили работать вас с книгой, распознавать болезни, назначать правильное лечение, уметь в своей работе предупреждать появление заболеваний... Но вуз — это только первая ступень подготовки. Вам предстоит дальнейшая работа, каждый день, каждый час повышать свои знания, совершенствовать их. Только тогда вы станете по-настоящему полноценными специалистами...». С юмором в газете были представлены факты о том, что врачи 68-го выпуска сдали 42 экзамена; за 6 лет курсовой самостоятельности создано 22 ансамбля, проведено 635 концертов, пропущено 80 225 лекционных часов; курсовой легкоатлет Боб Колыгин пробежал за 6 лет обучения расстояние, в миллион (!) раз превышающее длину его левой голени, курс оказался самым многочисленным в истории Института (число выпускников вместе с потомством перевалило за тысячу).



Б.А. Колыгин, 1956 г. Архив С.А. Кулевой



Б.А. Колыгин, 1958 г. Архив С.А. Кулевой



Б.А. Колыгин, 1959 г. Архив С.А. Кулевой

А дальше были годы в институте. Борис Александрович без труда поступил в Первый Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова. Университетские годы были прекрасными: учеба,

Начиная с 1960 года, Борис Александрович Колыгин постоянно усовершенствовал свои знания, защитил кандидатскую диссертацию по хирургии, а потом «заболел» детской онкологией.

29 сентября 1966 года в стенах Института онкологии имени Н.Н. Петрова было открыто отделение опухолей детского возраста на 40 коек, которое возглавил бывший в то время уже заместителем директора Института по научно-клинической работе Г.А. Федорев. Врачебный состав отделения включал А.П. Малинина и В.И. Мовчана, в научный штат отделения вошли старшие научные сотрудники, к.м.н. М.В. Дорфман и к.м.н. Г.А. Блинова и младший научный сотрудник, к.м.н. Б.А. Колыгин. Попав в детское онкологическое отделение, Борис Александрович уже не мыслил себя без маленьких пациентов. Томас Карлейль сказал: «Величие великого человека обнаруживается в том, как он обращается с маленькими людьми». Б.А. Колыгин и любил их, и ругал за непослушание, и привязывался, и отпускал навсегда, и баловал, и причинял боль своими назначениями. Все дети были для него бесценны, обожаемы и как тяжело было с ними расставаться... Известный педиатр И.В. Троицкий говорил, что ребенка надо любить в любом состоянии, «...в его благонаравии и испорченности, в его упрямстве, в его капризах и шалостях. Личный опыт красноречиво убедил меня в могуществе такого отношения к детям, так как любовью все можно победить, никогда не рискуя получить отрицательный результат». И Борис Колыгин побеждал! Побеждал рак!

Как быстро шел прогресс и развивалась наука! Возглавив после защиты в 1978 году своей докторской диссертации «Лимфогранулематоз у детей (особенности клиники, течения и лечения)» в декабре 1980 года

отделение детской онкологии, Борис Александрович Колыгин начал упорно развивать в нем научную деятельность. Ведущим направлением в науке того периода было изучение лимфом у детей и подростков, что подтверждает более полутора десятков защищенных под его руководством кандидатских и докторских диссертаций, посвященных данной тематике. Представленные программы лечения по всем нозологиям дали возможность излечивать пациентов в 80 % случаев, даже при 3-й и 4-й стадиях злокачественного заболевания. Большое внимание им было уделено созданию архивных данных обо всех онкологических больных, лечившихся в отделении. Много сил он потратил на укрепление и развитие связей детских онкологов и гематологов. Под руководством Б.А. Колыгина, Б.В. Афанасьева и под патронажем мэра Ленинграда А.А. Собчака и бургомистра Гамбурга Г. Фошерау в детской городской больнице № 31 было создано отделение детской онкологии, гематологии и генетических болезней, которое возглавила ученица Бориса Александровича Маргарита Борисовна Белогурова. Дружба с профессором, заведующей отделением детской гематологии и онкологии детской клиники Университетской больницы Эппендорф (Германия) Гриттой Янка-Шауб дала им возможность сотрудничать по всем направлениям: от стажировки врачей в Германии до обмена опытом по лечению злокачественных опухолей у детей.

Подготовка специалистов и научных кадров проводилась Б.А. Колыгиным на кафедре хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (бывшего Ленинградского педиатрического медицинского института). Его лекции и занятия были насыщены информацией, красиво и увлекательно излагаемы, отражали совершенство знания предмета. Под его руководством и при непосредственном его участии были защищены более 25 кандидатских и докторских диссертаций. Опыт детского отделения по вопросам диагностики и лечения лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина (ЛХ)) нашел свое отражение в изданных им монографиях. Наиболее значительные научные результаты Б.А. Колыгиным были получены в области исследований ЛХ, разработаны принципы риск-адаптированной терапии этого заболевания, показаны возможности



Б.А. Колыгин с пациенткой, 1968 г. Архив С.А. Кулевой



М.Б. Белогурова (Санкт-Петербург, Россия), Б.А. Колыгин (Санкт-Петербург, Россия), Г. Янка-Шауб (Гамбург, Германия), 1992 г. Архив С.А. Кулевой

излечения больных ЛХ с минимальными цитостатическими и лучевыми нагрузками. Результаты научных исследований и клинических разработок Б.А. Колыгина изложены более чем в 250 научных публикациях, вышедших в нашей стране и за рубежом.

Последние годы своей жизни Б.А. Колыгин посвятил изучению отдаленных последствий противоопухолевого лечения у детей и подростков. Изданная в 2011 году монография «Последствия противоопухолевого лечения у детей» стала «лебединой песней» этого замечательного, многогранного, уверенного в себе и энергичного человека.

До сегодняшнего дня последователи Б.А. Колыгина продолжают заниматься проблемами диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей. Создаются программы терапии, в которые включаются новые лечебные опции. Сегодня акцент делается на инновационной терапии. К традиционным методам добавляются таргетные и иммунные препараты, с которыми мы, онкологи, связываем большие надеж-



Б.А. Колыгин, 1999 г. Архив С.А. Кулевой



Профессорский обход Б.А. Колыгина, 1997 г. Архив С.А. Кулевой

ды. Так, 20 лет назад среди детей с нейробластомой (одной из самых частых и агрессивных детских опухолей) выживали не более 20 %. Благодаря иммунотерапии этот показатель можно увеличить до 75 %, при этом речь идет не о ремиссии, а о полном излечении.

Уже 10 лет нет с нами нашего Учителя. Но мы его помним и гордимся знакомством с ним! В становлении личности в профессии свою роль играют и родители, и окружающая среда, и тот первый мудрый наставник, который встретился нам на жизненном пути. До сих пор он является примером служения делу науки, искреннего отношения к людям. Остались еще благодарные ученики, которые бережно хранят память о своем Учителе.

*С.А. Кулева, д.м.н., заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга*

## Дорогая Людмила Степановна!

Второго ноября Вы отпраздновали свой юбилей, и у нас появилась замечательная возможность выразить Вам свою любовь и признательность. С 18 лет Вы связали свою жизнь с медициной и с Первым Ленинградским медицинским институтом. Вы сочетаете в себе все главные качества врача-ученого-педагога, а именно: непостижимую работоспособность, высочайший профессиональный уровень, глубокие знания, энтузиазм, невероятную самоотдачу, человеколюбие, интеллигентность, преданность делу и людям. Все это позволило Вам заслужить искреннюю любовь и благодарность пациентов, а также непоколебимый авторитет и признание у коллег. Круг Ваших научных интересов всегда был очень широким. В 1987 году Вы блестяще защитили кандидатскую диссертацию, посвященную костномозговой регуляции грануломоноцитопоза при лейкозах и нейтропенических состояниях, тем самым опережая время, подняли и изучили новую проблему в гематологии. На протяжении всей своей профессиональной деятельности Вы были ближайшей соратницей и единомышленником профессора Б.В. Афанасьева, совместно с ним активно участвовали в работе по внедрению в клиническую практику метода трансплантации костного мозга у взрослых и детей в России. В 2003 году в своей докторской диссертации Вы впервые в стране проанализировали опыт неродственных трансплантаций костного мозга у детей. Вы являетесь одним из основателей инновационного направления в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в России — гаплоидентичной трансплантации. Вы как истинный педагог выучили и организовали педиатрическую группу НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, но Вы не просто учитель и наставник, Вы — вдохновитель и идеолог детских онкологов, гематологов Института. Вы по-прежнему занимаете активную профессиональную и жизненную позицию, являясь профессором кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева, продолжаете подготовку слушателей, аспирантов, докторантов кафедры и врачей педиатрических отделений Клиники. Вы являетесь заместителем директора по трансплантации НИИ



детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, входите в состав редакционной коллегии журнала «Клеточная терапия и трансплантация», являетесь членом международной группы EBMT, соучредителем благотворительного фонда AdVita. У Вас на все хватает времени, сил и энергии. В 2022 году Ваши заслуги были отмечены главной медицинской премией страны «Призвание».

Людмила Степановна, от всей души поздравляем Вас с юбилеем и желаем крепкого здоровья, профессионального роста, созидательной работы, неиссякаемых жизненных сил, вдохновения и процветания!

## II ежегодная конференция «Чтения памяти профессора Б.А. Колыгина»

4 октября 2023 г. состоялась ставшая традиционной конференция памяти профессора Б.А. Колыгина. Темой Чтений стали новые технологии в лечении

детей с солидными злокачественными новообразованиями с использованием инновационных терапевтических и хирургических подходов.

## II Школа по диагностике и лечению детей с ретинобластомой

20 октября 2023 г. состоялась Школа по диагностике и лечению детей с ретинобластомой (РБ). Мероприятие прошло на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате. Его слушателями стали 220 врачей из России, Индии, Швейцарии, Казахстана и Таджикиста-

на. Очно присутствовали 80 специалистов. Доклады о современных тенденциях в области терапии РБ были представлены ведущими специалистами России, Швейцарии и Индии. Почетным гостем очного мероприятия стал профессор Франсис Мунье из Швейцарии.

## I Школа по детской дерматоонкологии

3 ноября 2023 г. состоялась Школа по детской дерматоонкологии. Мероприятие прошло на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате. Его слушателями стали 227 врачей из России, Казахстана, Узбекистана и Израиля. Очно присутствовали 76 специалистов.

Доклады были представлены ведущими специалистами России. Участники Школы обсудили такие важные темы, как пигментные новообразования кожи, сосудистые новообразования и дерматологические проявления неоплазий у детей.

## III мультицентровая встреча «Российской группы BFM»

9–10 ноября 2023 г. состоялась мультицентровая встреча «Российской группы BFM». Мероприятие прошло на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном

формате. Его слушателями стали 216 врачей из России, Казахстана, Армении, Австрии и Азербайджана. Очно присутствовали 77 специалистов.

## IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023»

23–25 ноября 2023 года состоялся IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023», который позволил нам всем поддержать друг друга и укрепить дружеские и научные связи. В рамках блестяще организованных командой Конгресса 3 дней Форум посетили очно более 600 специалистов и в формате онлайн – 1100 делегатов. В работе Конгресса приняли участие коллеги из Армении, Германии, США, Китая, Казахстана, Таджикистана и Узбекистана.

Почетным гостем с очным выступлением стал профессор Хольгер Лодде (Грайфсвальд, Германия).



## Награды врачам детским онкологам-гематологам

Центральная конкурсная комиссия Министерства здравоохранения Российской Федерации подвела итоги главного профессионального конкурса страны. В номинации «Лучший врач-онколог» 1-е место заняла Ольга Владимировна Рыскаль, врач-детский онколог Онкогематологического центра им. Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (г. Пермь).

25 ноября 2023 г. звание «Заслуженный врач Российской Федерации» получила заведующая онкогематологическим отделением ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (г. Махачкала), к.м.н. Индира Магомедовна Юнусова.



Поздравляем Ольгу Владимировну и Индиру Магомедовну с заслуженной победой и присвоением званий, желаем дальнейших профессиональных и личных достижений.



## Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

11 декабря 2023 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Республике Калмыкия. Мероприятие прошло в различных форматах — очно и онлайн. В его рамках ведущие специалисты из НИИ ДООГ им. акад. РАМН

Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

## I Школа по опухолям головы и шеи

12 декабря 2023 г. состоялась I Школа по опухолям головы и шеи. Мероприятие прошло на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России в гибридном формате. Его слушателями стали 224 врача. Очно на мероприятии присутствовали 84 специалиста.

## Победители премии «За верность профессии – 2023»



### Уважаемые коллеги!

В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Традиционно мы знакомим вас с ее лауреатами. В подготовленном нами материале вы найдете автобиографии победителей и ответы на вопросы нашего мини-интервью.



Победители Премии



**Врач-онколог-гематолог ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск), врач-педиатр ОГАУЗ «Областная детская больница» (г. Томск), главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения Томской области, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск), к.м.н. Инна Эмильевна Гербек**

Родилась и всю жизнь живу в г. Томске. В 1994 г. я окончила педиатрический факультет Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) с отличием. С 1994 г. обучалась в ординатуре на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета по специальности «педиатрия». В 1996 г. поступила в аспирантуру при той же кафедре. Обучение в аспирантуре завершилось защитой кандидатской диссертации по теме «Функциональное состояние фагоцитирующих клеток при геморрагическом васкулите у детей». По материалам диссертации написан ряд статей в местной и центральной печати, методические рекомендации «Геморрагический васкулит» (2003 г.), получен патент на изобретение № 2187311 «Способ лечения геморрагического васкулита у детей» (2002 г.).

С 1997 г. работала врачом-педиатром в отделении раннего возраста Медико-санитарной части № 2 г. Томска.

С 2000 г. работала ассистентом кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ. В рамках лечебной нагрузки вела больных гематологического профиля на базе Областной детской больницы г. Томска и детской клиники СибГМУ.

В 2005 г. получила первую квалификационную категорию по специальности «гематология». С февраля 2005 г. начала работать врачом-детским гематологом в гематологическом отделении ОГУЗ «Томская областная клиническая больница», где были открыты койки для лечения детей, страдающих злокачественными заболеваниями системы крови.

С 2005 г. являюсь координатором группы по лечению острого лимфобластного лейкоза (Томская область). С 2005 г. имею первую категорию по гематологии. Являюсь членом Национального общества детских гематологов и онкологов России, Общества педиатров Томской области.

С 2006 г. являюсь врачом-экспертом по специальностям «педиатрия» и «гематология».

С 2007 г. и по настоящее время работаю по совместительству врачом-педиатром в Областной детской больнице, где дежурю 3–4 раза в месяц.

С 2011 г. имею высшую квалификационную категорию по гематологии и педиатрии.

В 2011 г. прошла профпереподготовку в РГМУ (г. Москва) по специальности «детская онкология». В этом же году в нашем отделении начали получать лечение дети с солидными опухолями. В настоящее время в отделении проходят терапию дети, страдающие злокачественными новообразованиями любой локализации.

С 2012 г. исполняю обязанности главного внештатного детского специалиста онколога Департамента здравоохранения Томской области.

### Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Я росла в семье, тесно связанной с медициной. Моя мама работала врачом-иммунологом, а бабушка была фармацевтом. Так что с профессией я определилась с детства, и, исключая короткий период в первом классе, когда вдруг захотела стать учителем, я собиралась быть врачом.

### Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Пожалуй, было 2 события. Когда на 3-м курсе началась педиатрия, нашу группу вела Зинаида Антоновна Маевская. Это человек, которого я считаю своим Учителем. Я влюбилась в гематологию раз и навсегда. Правда, работать по этой специальности начала значительно позже. И это было второе значимое событие. В 2005 г. в Томской областной клинической больнице открывались койки, на которые переводили всех детей со злокачественными новообразованиями. Меня тогда позвали «попить чай и поесть торт». Вышла я оттуда с предложением работать в отделении врачом-гематологом. Так вот меня и заманили в профессию — тортиком. И об этом я еще ни разу не пожалела.

### О чем Вы мечтаете?

Сейчас — о еще одном значимом событии. Я очень хочу, чтобы в нашей области, наконец-то, построили современную многопрофильную детскую больницу, которая уже несколько лет существует в виде бумажного проекта. Тогда мы сможем собрать всех специалистов под одной крышей, сформировать многопрофильные бригады, и это значительно улучшит качество медицинской помощи. Очень плохо понимать, как надо работать, и не иметь возможности воплотить это в жизнь.



**Врач-детский онколог, гематолог, заведующая детским онкологическим отделением ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань), главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан Ильсия Вагизовна Осипова**

Ильсия Вагизовна Осипова родилась в 1972 г. в г. Казани в семье служащих. С 1979 по 1989 г. учеба в средней школе № 135 г. Казани, окончена с отличием. С 1989 по 1995 г. учеба на педиатрическом факультете Казанского государственного медицинского университета, окончен с отличием.

1995–1996 гг. — клиническая интернатура по педиатрии на базе Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ).

С августа 1996 г. по октябрь 2003 г. работала в отделении онкогематологии ДРКБ врачом-онкогематологом.

С ноября 2003 г. по апрель 2005 г. работала заведующей отделением гематологии в Окружной детской больнице ХМАО (г. Нижневартовск).

С мая 2005 г. по настоящее время работает в ДРКБ в отделении онкогематологии врачом-гематологом.

С 2017 г. заведовала отделением онкогематологии ДРКБ.

С 2021 г. заведующая отделением онкологии № 2, и.о. заведующей отделением онкологии № 1 ДРКБ.

С 2018 г. — главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Действующие сертификаты — «гематология», «онкология», «детская онкология».

Общий медицинский стаж — 28 лет.

В 2008 г. И.В. Осиповой присвоена высшая категория по гематологии.

И.В. Осипова работает в отделении онкогематологии с первых лет организации отделения. При ее непосредственном участии в практику были активно внедрены все основные протоколы лечения детских онкологических заболеваний (лейкемии, лимфом, солидных опухолей) в Республике Татарстан. За время трудовой деятельности проведено лечение более чем 2000 пациентам со злокачественными новообразованиями.

С февраля 2017 г. И.В. Осипова заведует отделением онкогематологии (в 2021 г. оно было переименовано в отделение онкологии). Осуществляет лечебно-диагностическую и консультативную работу в ДРКБ, диспансеризацию и консультативный прием в поликлинике, ведет лечебно-профилактическую и организационно-методическую работу (проведение тематических конференций для районных педиатров и интернов, подготовка методической литературы для врачей-педиатров), является экспертом качества медицинской помощи по профилям «гематология» и «онкология» по Республике Татарстан и Приволжскому округу; проводит образовательную работу на кафедрах педиатрии и онкологии, радиологии и паллиативной терапии Казанской государственной медицинской академии.

Ильсия Вагизовна постоянно повышает свой профессиональный уровень, она неоднократно участвовала в российских и международных научных семинарах и конференциях.

И.В. Осипова является членом Российского общества детских онкологов и гематологов, Российского общества онкологов, Национального общества детских гематологов и онкологов.

Принимала непосредственное участие в проектировании, открытии Центра детской онкологии, гематологии и детской хирургии ДРКБ в 2021 г. В 2022 г. И.В. Осипова входила в состав рабочей группы по подготовке больного и проведения первой в Республике Татарстан аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве главного внештатного специалиста детского онколога-гематолога И.В. Осипова курирует детей с врожденными коагулопатиями; составляет и корректирует ежегодные и ежемесячные заявки по лекарственному обеспечению пациентов по федеральной программе «14 высокотратных нозологий» и по программе обеспечения орфанных заболеваний; проводит республиканские научно-образовательные семинары для районных педиатров и узких специалистов.

Опыт работы отражен более чем в 30 печатных работах.

И.В. Осипова в октябре 2012 г. успешно прошла стажировку в Клинике детской гематологии и онкологии Университетской клиники Гамбург—Эппендорф (Германия) с получением сертификата; в 2017 г. — стажировку на тему «Организация здравоохранения в Германии» — Дюссельдорф—Кельн—Бохум—Эссен—Даттельн—Бонн (Германия). В 2017 г. была номинантом конкурса «Ак чачакляр — 2017» в номинации «Уникальный случай».

За добросовестную работу И.В. Осипова была награждена грамотами ДРКБ (2007), Министерства здравоохранения Республики Татарстан (2014), благодарственными письмами Национального общества детских гематологов и онкологов (2017), Фонда борьбы детей с лейкемией имени Анжелы Вавиловой.

В 2021 г. указом Президента Российской Федерации В.В. Путина Ильсия Вагизовна была награждена почетной грамотой за вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией, самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при исполнении врачебного долга.

Замужем, имеет 3 детей.

#### Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Это не было детской мечтой. В семье до меня не было ни одного медика. Вопрос о поступлении в медицинский университет был решен в настоятельно-рекомендательной форме моими родителями с формулировкой: «Семье нужен врач». А так как я связывала свое профессиональное будущее с детьми (хотела быть учителем математики), был выбран педиатрический факультет.

**Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?**

Во-первых, когда меня, учащуюся интернатуры, пригласили работать в отделение онкогематологии. Это была большая честь для меня.

Во-вторых, эпидемия COVID-19.

В-третьих, открытие Центра детской онкологии, гематологии и детской хирургии на базе ДРКБ в 2021 г.

**О чем Вы мечтаете?**

О свободном времени...

**Врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар) Елена Николаевна Чегодаева**

Елена Николаевна Чегодаева родилась 09.08.1968 в Узбекистане. Окончила среднюю школу в 1985 г.

В 1989 г. с отличием окончила акушерское отделение Чусовского медицинского училища. Работала акушерской в родильном зале. В 1989 г. поступила в Пермский медицинский институт на вечернее отделение факультета лечебного дела. В 1991 г. переведена в Туркменский медицинский институт на педиатрический факультет (в связи с замужеством), переехала на постоянное место жительства в г. Ашхабад. По окончании института в 1996 г. получила диплом по специальности «педиатрия».

В 2003 г. подтвердила диплом в Кубанской медицинской академии на кафедре педиатрии с курсом неонатологии.

Работала в ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Краснодара врачом-педиатром в педиатрическом отделении.

В 2007 г. поступила на работу в гематологическое отделение ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» г. Краснодара (ДККБ), получила первичную специализацию по гематологии в г. Москве. Проходила 6-месячную специализацию в Госпитале Святой Анны в г. Вене в 2012 г.

В 2013 г. получила первичную специализацию по детской онкологии в г. Москве.

Продолжает работать врачом в отделении онкологии, гематологии и химиотерапии ДККБ под руководством заведующего отделением В.В. Лебедева.

**Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?**

Воплотилась моя детская мечта стать врачом, хотелось помогать всем, кому нужна помощь. И очень хотелось, чтобы мои родители, особенно мама, жили очень долго.

**Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?**

Самое значимое событие — награждение в Кремле, присвоение премии «Волшебники в белых халатах».

**О чем Вы мечтаете?**

Мечты... увидеть как можно больше детских глаз, победивших рак.

## Информация для авторов

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными буквами на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

- необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСты, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

- Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org) с обязательным указанием названия журнала.

# PROS

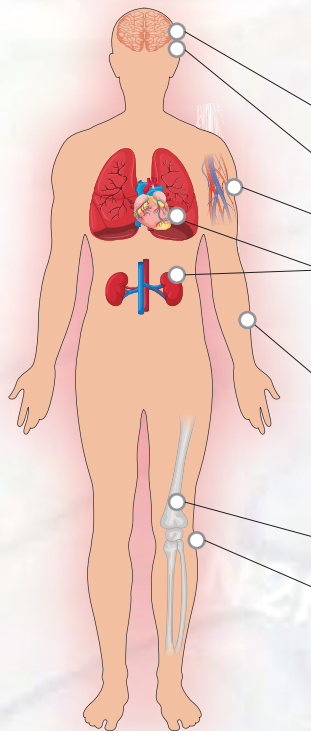
## (PIK3CA related overgrowth spectrum)

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

PROS включает сосудистые мальформации и другие многочисленные пороки развития, развивающиеся в результате мутации в гене *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* возникают на ранних стадиях эмбрионального развития и приводят к повышенной активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая стимулирует рост и деление клеток<sup>1</sup>.

### Симптомы PROS<sup>1</sup>

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



### Осложнения PROS<sup>2</sup>

- 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](mailto: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](mailto: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](http://www.novartis.ru) 439297/ONCO/Adv A4-5/04.22/1

# ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

# 100+

ЛЕТ ОПЫТА

# 70+

СТРАН

# 3000+

## ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

ФАРМАМОНДО – швейцарский глобальный поставщик медицинских услуг. Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в тесном сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

## НАШИ ПАРТНЕРЫ



### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других



### ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение



### МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе



### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей

#### SWITZERLAND

Corporate Head Quarters  
Piazza Indipendenza 3b, Chiasso, Switzerland  
Tel. +41 91 6976370 | Fax +41 91 6976399

#### РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ООО ФАРМАМОНДО  
115114, Москва, ул. Дербеневская, 11  
Тел: +7 495 098 01 88

По вопросам качества, нежелательных явлений и фармаконадзора: [safety@farmamondo.ru](mailto:safety@farmamondo.ru)  
По иным вопросам: [info@farmamondo.ru](mailto:info@farmamondo.ru), [russia@farmamondo.com](mailto:russia@farmamondo.com)

2018 v1 Copyright FarmaMondo® Все права защищены  
FM-RU-2020-0001. Реклама