

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

3' **2025**
TOM/VOL. 12

Издаётся с 2014 года

В НОМЕРЕ:

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

Оригинальные исследования

Original studies

Обзоры литературы

Literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

СИЛА И ТОЧНОСТЬ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



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

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

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

*на основании результатов исследования LIBRETTO 531:¹

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

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

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

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

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

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Рецевмо™ отсканируйте QR-код и перейдите по ссылке. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рецевмо™ ЛП-№(002482)-(ПГ-РУ) от 25.08.2025 г. Данный материал разработан компанией Swixx BioPharma. Компания Eli Lilly не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.





Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

3' 2025

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2025
© ООО «Графика», 2025

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

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

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

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

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

Руководитель проекта, размещение рекламы
В.А. Клоковкин
E-mail: vak@rodog.ru

Заведующая редакцией **В.В. Сорокина**
E-mail: tvk_rodog@mail.ru
Дизайн **Я.В. Свирикина**
Корректор **Р.В. Журавлёва**

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2025. Том 12. № 3. 1—136.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и врач-детский онколог детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллах Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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

Нейрофиброматоз 1 типа

одно из самых частых среди редких заболеваний¹



Критерии для постановки диагноза Нейрофиброматоз 1 типа²

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

или

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

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

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

1

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

2

3

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

4

Глиома зрительного пути

5

Характерные **изменения костей**

6

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

7

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

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

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

AstraZeneca

Узнайте
больше на сайте
НЕ-ТОЧКА.РФ





"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

3' 2025

RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY
AND ONCOLOGY

2014

journal creation

2015

registration in CrossRef,
DOI

2015

registration in the RSCI

2017

included in the List of the
Higher Attestation Commission

2020

included in the database
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

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

ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014

© NSPHO, 2025

© JSC "Graphica", 2025

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Manuscripts should be presented to:

5 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055

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

www.rodog.ru

E-mail: info@rodog.ru

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARIES

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

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

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).

<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",

5 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@rodog.ru

Managing Editor V.V. Sorokina

E-mail: tvk_rodog@mail.ru

Designer Ya.V. Sviryakina

Corrector R.V. Zhuravleva

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

2025. Vol. 12. № 3. 1—136.

Printed in JSC "Graphica".

Circulation: 1,000 copies.

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

Polyakov Vladimir G., Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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

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

Nakagawa Akira, Professor, President SAGA HIMAT Foundation (Heavy Carbon Ion Beam Radiation Cancer Therapy Center) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые студенты, ординаторы!

13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка трансфузионной потребности реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и факторов, влияющих на нее

14

И.Б. Кумукова, Н.Н. Старостин, Э.А. Мамедов, А.В. Процветкина, Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман

Результаты лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения с локализацией опухоли в заднем средостении

22

Т.В. Шаманская, Д.Д. Кисурина, О.И. Быданов, И.Г. Хамин, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, Н.А. Андреева, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, Е.Д. Киреева, Д.Г. Ахаладзе, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, А.Е. Друй, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев

39

Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова, Ю.А. Кюн, И.В. Погребняков

Состояние системы гемостаза у пациентов с миелопролиферативным новообразованием: первичные результаты

47

Е.А. Серёгина, П.В. Краличкин, А.В. Богданов, Д.Б. Флоринский, А.В. Пишонкин, М.Д. Сысоев, П.А. Жарков, Н.С. Сметанина, Г.А. Новичкова

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Исследование ТРОМБ-ГЕМ: выявляемость венозных тромбозов в зависимости от вида основного заболевания

56

П.А. Жарков, Д.А. Евстратов, К.А. Воронин, А.В. Пишонкин, И.И. Калинина, Л.И. Жарикова, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

Глиомы и глионейрональные опухоли у детей. Интерпретация молекулярных особенностей

63

М.В. Рыжова, Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Л.В. Шишкина, Г.П. Снигирева, Е.Н. Тельшева

Применение препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска

80

Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, Р.Х. Папян, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с амплификацией *PLAGL1*: описание клинического случая и обзор литературы

85

Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, М.В. Рыжова, Ю.В. Кушель, Л.В. Шишкина, П.А. Романов, Т.В. Постникова

Первый опыт применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у ребенка с остеосаркомой с последующей трансплантацией сердца	95
<i>А.А. Цинцадзе, Н.В. Матинян, Е.И. Белоусова, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов, О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, Д.В. Пузенко, Д.А. Бомбин, Е.Л. Туманова, В.Н. Попцов, А.Ю. Гончарова, Н.Н. Колоскова, М.В. Махалин, А.И. Капкова, С.Р. Варфоломеева</i>	
RET-перестроенная веретенчатая саркома мягких тканей у детей: описание клинического случая и обзор литературы	103
<i>О.С. Зацаринная, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов, Н.А. Андреева, А.В. Панферова, А.С. Шарлай, К.Ю. Синиченкова, Т.В. Шаманская, В.Ю. Роцин, А.П. Щербаков, Н.А. Большаков, Д.Ю. Качанов</i>	
Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией гепатикокавального конfluence у ребенка 4 лет с гепатобластомой. Клиническое наблюдение	113
<i>Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, М.М. Миннуллин, А.В. Мигунов, Н.С. Грачев</i>	
Мозаичный нейрофиброматоз 1-го типа у ребенка 13 лет: описание клинического случая	120
<i>Г.Б. Сагоян, А.Р. Забродина, Н.А. Семенова, А.М. Сулейманова, В.В. Стрельников, В.В. Мартыненко, А.М. Пивоварова, О.В. Божко, С.В. Боченков, С.Р. Варфоломеева, М.Ю. Дорофеева</i>	

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Новая классика. Динутуксимаб бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей»	126
---	------------

НАША ИСТОРИЯ

К 25-летию Детской республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ Республики Бурятия	129
---	------------

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	134
XI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2025»	134
Конференция «Часто встречаемые злокачественные новообразования у детей: лейкозы, нейробластома, опухоли ЦНС. Все ли проблемы решены?»	134
Международный форум «Инновационная онкология»	134
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии, онкологии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста на Северном Кавказе»	134
V объединенная Школа-семинар «Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология»	135
VIII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни – FOR LIFE»	135
I Конгресс Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (RUSBMT)	135
Награды врачам-детским онкологам-гематологам	135

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

136

FROM EDITION

Dear students and residents!

13

ORIGINAL STUDIES

Assessment of transfusion requirements of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients and factors influencing it

14

I.B. Kumukova, N.N. Starostin, E.A. Mamedov, A.V. Protsvetkina, D.N. Balashov, P.E. Trakhtman

Results of treatment of patients with posterior mediastinal neuroblastoma in the observation group

22

T.V. Shamanskaya, D.D. Kisurina, O.I. Bydanov, I.G. Khamin, D.M. Kononov, V.Yu. Roshchin, N.A. Andreeva, G.V. Tereshchenko, A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar, Kailash, E.D. Kireeva, D.G. Akhaladze, S.R. Talypov, N.G. Uskova, A.E. Druy, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

Selective intra-arterial chemotherapy in infants with intraocular retinoblastoma aged up to 6 months

39

E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova, Yu.A. Kyun, I.V. Pogrebnyakov

The state of the hemostasis system in patients with myeloproliferative neoplasm: primary results

47

E.A. Seregina, P.V. Kralichkin, A.V. Bogdanov, D.B. Florinsky, A.V. Pshonkin, M.D. Sysoev, P.A. Zharkov, N.S. Smetanina, G.A. Novichkova

LITERATURE REVIEWS

THROMB-HEM study: detection of venous thrombosis depending on the type of underlying disease

56

P.A. Zharkov, D.A. Evstratov, K.A. Voronin, A.V. Pshonkin, I.I. Kalinina, L.I. Zharikova, A.G. Rumyantsev, G.A. Novichkova

Gliomas and glioneuronal tumors in children. Interpretation of molecular features

63

M.V. Ryzhova, L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, L.V. Shishkina, G.P. Snigireva, E.N. Telysheva

Use of eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma

80

G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, R.Kh. Papyan, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

CLINICAL CASES

Embryonal tumor of the central nervous system with *PLAGL1* amplification: a case report and literature review

85

L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova, M.V. Ryzhova, Yu.V. Kushel, L.V. Shishkina, P.A. Romanov, T.V. Postnikova

First experience applications of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a child with osteosarcoma followed by heart transplantation

95

A.A. Tsintsadze, N.V. Matinyan, E.I. Belousova, T.V. Gorbunova, K.I. Kirgizov, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, D.V. Puzenko, D.A. Bombin, E.L. Tumanova, V.N. Poptsov, A.Yu. Goncharova, N.N. Koloskova, M.V. Makhalin, A.I. Kapkova, S.R. Varfolomeeva

RET-rearranged spindle cell soft tissue sarcoma in children: description of a clinical case and literature review	103
<i>O.S. Zatsarinnaya, A.E. Druy, D.M. Konovalov, N.A. Andreeva, A.V. Panferova, A.S. Sharlai, K.Yu. Sinichenkova, T.V. Shamanskaya, V.Yu. Roshchin, A.P. Shcherbakov, N.A. Bolshakov, D.Yu. Kachanov</i>	
Right extended hepatectomy with hepatocaval confluence resection in a 4-year-old child with hepatoblastoma. Clinical case	113
<i>D.G. Akhaladze, I.V. Tverdov, M.M. Minnullin, A.V. Migunov, N.S. Grachev</i>	
Mosaic neurofibromatosis type 1 in a 13-year-old child: description of a clinical case	120
<i>G.B. Sagoyan, A.R. Zabrodina, N.A. Semenova, A.M. Suleymanova, V.V. Strelnikov, V.V. Martynenko, O.V. Bozhko, S.V. Bochenkov, A.M. Pivovarova, S.R. Varfolomeeva, M.Yu. Dorofeeva</i>	

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts “New classic of care. Dinutuximab beta in the therapy of relapsed and refractory bone and soft tissue sarcomas”	126
---	------------

OUR HISTORY

On the 25th anniversary of the Children’s Republican Clinical Hospital of Ulan-Ude, Republic of Buryatia	129
--	------------

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSDPOH

Scientific and educational seminar on the program “Remote regions”	134
XI St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2025”	134
Conference “Common Malignant Neoplasms in Children: Leukemia, Neuroblastoma, and CNS Tumors. Have All the Problems Been Solved?”	134
International Forum “Innovative Oncology”	134
Scientific and Practical Conference “Current Issues in Pediatric Surgery, Oncology, Anesthesiology and Resuscitation in the North Caucasus”	134
V United School-Seminar “Kidney Tumors in Young Children, Neonatal Oncology”	135
VIII International Forum of Oncology and Radiotherapy “FOR LIFE”	135
I Congress of the National Society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene, and Cell Therapy (RUSBMT)	135
Awards for Pediatric Oncologists and Hematologists	135

INFORMATION FOR AUTHORS

136

LUMILIGHT — НОВАЯ АВТОНОМНАЯ СИСТЕМА ФОТОФЕРЕЗА

МЕДИЦИНА
dentex

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



**КЛИНИЧЕСКИ
ЭФФЕКТИВЕН**

МЕДИЦИНА
dentex

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

МОСКВА

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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

КРАСНОДАР

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

САМАРА

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

КАЗАНЬ

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

ЕКАТЕРИНБУРГ

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

КРАСНОЯРСК

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



Преображая жизни

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

inpharmus

Реклама ООО «Инфармус»





FARMAMONDO
BIOMEDICA



5+ ЛЕТ ОПЫТА РАБОТЫ В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП
К ИННОВАЦИОННЫМ
ПРЕПАРАТАМ

Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей.



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе.



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.

Уважаемые студенты, ординаторы!

Вступая в ряды детских онкологов и гематологов, вы становитесь частью очень важной области медицины, сосредоточенной на оказании помощи самым юным и уязвимым пациентам. Ваш выбор — гарантия высочайшего уровня медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Современная детская онкология-гематология переживает период беспрецедентного прогресса, обусловленного достижениями в молекулярной биологии, генетике и иммунологии. На сегодняшний день выживаемость детей с онкологическими заболеваниями достигла более 80 % и продолжает неуклонно расти. Однако, несмотря на эти успехи, сохраняются значительные трудности.

Одними из ключевых задач являются преодоление резистентности опухолей к терапии, а также минимизация долгосрочных осложнений лечения, таких как вторичные злокачественные новообразования, кардиотоксичность и нейрокогнитивные нарушения. Необходима интеграция современных методов диагностики, включая NGS (next-generation sequencing, секвенирование нового поколения), для выявления генетических мутаций, определяющих чувствительность к таргетной терапии.

В Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова вопросам детской онкологии и гематологии традиционно уделяется приоритетное внимание, равно как и привлечению молодых специалистов в данную область. Подтверждением тому стали первые лекции для студентов, посвященные актуальным проблемам перинатологии и педиатрии, которые провели авторитетные эксперты: почетный член РОДОГ академик РАН, профессор Александр Григорьевич Румянцев и президент РОДОГ профессор Светлана Рафаэлевна Варфоломеева. Данные лекции, несомненно, послужат стимулом для будущих врачей к углубленному изучению инновационных подходов к диагностике и лечению онкологических и гематологических заболеваний у детей.

В рамках ординатуры вам предстоит освоить принципы мультидисциплинарного подхода, включающего взаимодействие с хирургами, радиологами, патоморфологами, психологами и специалистами по реабилитации. Важно помнить, что каждый пациент уникален и требует индивидуального подхода, основанного на принципах доказательной медицины.

*С уважением,
редакция РЖДГО*

Оценка трансфузионной потребности реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и факторов, влияющих на нее

И.Б. Кумукова¹⁻³, Н.Н. Старостин¹, Э.А. Мамедов², А.В. Процветкина¹, Д.Н. Балашов¹, П.Е. Трахтман^{1,3}

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

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

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

Контактные данные: Ирина Борисовна Кумукова irina_kumukova@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) активно применяется в клинической практике для лечения различных заболеваний. Реципиенты аллогенной ТГСК нуждаются в значительных объемах трансфузионной терапии, однако реальные потребности в трансфузиях и факторы, влияющие на нее, не оценивались в отечественной практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ потребности в трансфузиях различных компонентов донорской крови реципиентов первой аллогенной ТГСК, выполненной в 2018–2022 гг., в течение 1 года наблюдения. Объемы выполненных трансфузий рассчитаны для каждого вида компонентов крови. Трансфузионно зависимый период представлен количеством дней до достижения критериев независимости от трансфузии. В работе приведена частота утраты независимости от трансфузий, оценено влияние различных факторов на трансфузионную потребность и независимость от трансфузий.

Результаты и их обсуждение. Медиана количества трансфузий эритроцитарных компонентов донорской крови составила 2 (межквартильный размах 1–4), концентратов тромбоцитов – 5 (межквартильный размах 3–10). Единственным фактором, оказавшим влияние на объемы трансфузионной терапии, являлся тип диагноза – при незлокачественных заболеваниях требовалось больше трансфузий. На длительность трансфузионно зависимого периода оказывали влияние тип диагноза, источник гемопоэтических стволовых клеток и тип донора. Гендерные различия между донором и реципиентом, как и различия по антигенам системы АВО и режим кондиционирования, не оказывали влияния ни на трансфузионную потребность, ни на независимость от трансфузий.

Заключение. В данном анализе представлена потребность в трансфузиях компонентов донорской крови реципиентов аллогенной ТГСК в течение 1 года. Результаты анализа могут быть использованы для планирования деятельности центров трансплантации и учреждений службы крови для обеспечения трансфузионной поддержки реципиентов ТГСК.

Ключевые слова: трансфузии, заготовка компонентов донорской крови, потребность в трансфузиях, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кумукова И.Б., Старостин Н.Н., Мамедов Э.А., Процветкина А.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Оценка трансфузионной потребности реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и факторов, влияющих на нее. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):14–21.

Информация об авторах

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

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

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

А.В. Процветкина, специалист отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a.procvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

Д.Н. Балашов, д.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: balashov.dn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

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

Вклад авторов

И.Б. Кумукова: сбор и анализ данных, разработка и реализация дизайна исследования, окончательный статистический анализ, написание статьи

Н.Н. Старостин, Э.А. Мамедов: сбор данных

А.В. Процветкина: статистический анализ данных

Д.Н. Балашов: консультирование по вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и ведения пациентов после нее

П.Е. Трахтман: научный руководитель исследования

Assessment of transfusion requirements of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients and factors influencing it

I.B. Kumukova¹⁻³, N.N. Starostin¹, E.A. Mamedov², A.V. Protsvetkina¹, D.N. Balashov¹, P.E. Trakhtman^{1,3}

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

Introduction. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is actively used in clinical practice for the treatment of various diseases. Recipients of allogeneic HSCT require significant amounts of transfusion therapy, but the real need for transfusions and factors influencing this need have not been assessed in domestic practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of the need for transfusions of blood components of recipients of the first allogeneic HSCT performed in 2018–2022 during the observation period of 1 year was performed. The volumes of transfusions performed were calculated for each type of blood components. The transfusion-dependent period is represented by the number of days until the transfusion independence criteria were reached. The incidence of loss of transfusion independence is presented. The influence of various factors on transfusion requirement and transfusion independence was assessed.

Results and discussion. The median number of red blood cells transfusions was 2 (IQR 1–4), the median number of platelet transfusions was 5 (IQR 3–10). The only factor that influenced the volume of transfusion therapy was the type of diagnosis – more transfusions were required for nonmalignant diseases. The duration of the transfusion-dependent period was influenced by the type of diagnosis, haematopoietic stem cell source and donor type. Gender differences between donor and recipient, as well as differences in ABO and conditioning regime did not influence either transfusion requirement or independence from transfusions.

Conclusion. This analysis presents the need for transfusions of donor blood components in allogeneic HSCT recipients during 1 year. The results of the analysis can be used for planning the activities of transplantation centres and blood service institutions to provide transfusion support for HSCT recipients.

Key words: transfusions, donor blood components manufacturing, processing of donor blood components, calculation of transfusion requirements, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kumukova I.B., Starostin N.N., Mamedov E.A., Protsvetkina A.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E. Assessment of transfusion requirements of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients and factors influencing it. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):14–21.

Information about the authors

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

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

E.A. Mamedov: Transfusiologist, Transfusiology Department of the “Kommunarka” Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health in Moscow, e-mail: eltun.m@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2035-9999x>

A.V. Protsvetkina, Specialist, Biostatistics Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.protsvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

D.N. Balashov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Haematopoietic Stem Cell Transplantation Department No 2 of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, E-mail: balashov.dn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

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

Authors' contributions

I.B. Kumukova: data collection and analysis, development and implementation of the study design, final statistical analysis, writing the article

N.N. Starostin, E.A. Mamedov: data collection

A.V. Protsvetkina: statistical data analysis

D.N. Balashov: consulting on haematopoietic stem cell transplantation and patient management after haematopoietic stem cell transplantation

P.E. Trakhtman: scientific director of the study

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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является доступным методом лечения широкого спектра различных злокачественных и неопухолевых заболеваний, которые ранее считались некурабельными. В качестве источника гемопоэтических стволовых

клеток (ГСК) применяются костный мозг (КМ), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) и пуповинная кровь (ПК). Трансплантация ПСКК сопровождается более быстрым приживлением, но и увеличением частоты хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) по сравнению с трансплантацией КМ [1]. При трансплантации ПК

возможно меньшее сопоставление по HLA-антигенам, но данный вид ТГСК сопровождается отсроченным приживлением трансплантата, увеличением частоты отторжения [1]. Наилучшие результаты с низкой частотой тяжелых осложнений были достигнуты при ТГСК от полностью HLA-совместимых родственных доноров [2]. Однако такой донор доступен не для всех пациентов, по этой причине в клинической практике проводят ТГСК от HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных доноров [3, 4]. Соответствие по системам ABO и Rh не учитывается перед ТГСК, но различия по данным антигенным системам могут стать причиной осложнения после трансплантации и создавать сложности в выборе оптимальных компонентов донорской крови для трансфузий [5, 6].

Трансфузии являются неотъемлемой частью сопроводительной терапии при аллогенной ТГСК [7, 8]. Для выполнения безопасной трансплантации реципиентам, как правило, требуются значительные объемы трансфузий [6, 9]. При своей высокой значимости трансфузионная поддержка при ТГСК освещена в небольшом количестве зарубежных исследований. Еще меньше публикаций представляют анализ различных факторов, влияющих на трансфузионную терапию при ТГСК [10]. В отечественной литературе представлены единичные публикации, которые рекомендуют предоставление реципиентам ТГСК специфических компонентов донорской крови с учетом риска реакций и осложнений на трансфузии и различий между донором и реципиентом по антигенам ABO и Rh, однако потребность пациентов в компонентах донорской крови не освещена [11, 12].

Целью данного анализа является оценка трансфузионной потребности реципиентов аллогенной ТГСК в течение 1 года после трансплантации и факторов, влияющих на нее.

Материалы и методы

В данном ретроспективном исследовании представлен анализ трансфузионной поддержки реципиентов первой аллогенной ТГСК, выполненной в 2018–2022 гг. В анализ включены пациенты с онкологическими заболеваниями в стадии ремиссии и с незлокачественными заболеваниями (табл. 1). Наблюдение за трансфузионной активностью выполнялось в течение 1 года от ТГСК, таким образом, суммарный период наблюдения за всеми пациентами – 2018–2023 гг. Контрольные точки оценки объемов трансфузионной поддержки – 30, 100 и 365 дней от даты ТГСК. Событиями, ограничивающими период наблюдения, являлись отсутствие приживления, отторжение, рецидив или прогрессия основного заболевания, впервые выявленное после ТГСК онкологическое заболевание, выписка пациента из учреждения, смерть. Для сбора данных применялась медицинская информационная система и информационная система отделения трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в оценку трансфузионной потребности

Table 1. Characteristics of patients included in the transfusion requirement analysis

Параметр Parameters	Число пациентов Number of patients
Всего пациентов Total number of patients	566
Пол: Gender:	
мужской male	360
женский female	206
Источник ГСК: Source of haematopoietic stem cells:	
КМ bone marrow	122
ПСКК peripheral blood stem cells	442
ПК umbilical cord blood	2
Тип донора: Donor type:	
родственный совместимый (HLA > 8/10) related matched (HLA > 8/10)	104
гаплоидентичный (HLA ≤ 8/10) haploidentical (HLA ≤ 8/10)	356
неродственный unrelated matched	106
Тип кондиционирования: Type of conditioning:	
миелоаблативное myeloablative	463
сниженной интенсивности reduced intensity	103
Диагнозы Diagnoses	
Злокачественные заболевания: Malignant diseases:	287
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	167
лимфомы lymphomas	18
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	72
другие острые лейкозы other acute leukemias	11
миелодиспластический синдром myelodysplastic syndrome	8
хронические лейкозы chronic leukemia	8
солидные опухоли solid tumors	3
Незлокачественные заболевания: Non-malignant diseases:	279
первичный иммунодефицит primary immunodeficiency	157
приобретенная апластическая анемия acquired aplastic anemia	84
врожденные апластические заболевания congenital aplastic diseases	29
талассемии thalassemia	8
адренолейкодистрофия adrenoleukodystrophy	1

Количество трансфузий с классификацией по видам компонентов крови определялось для каждого пациента. Оценивались показания к назначению трансфузии и результаты лабораторных исследований до и после нее.

Достижение трансфузионной независимости оценивалось длительностью трансфузионно зависимого периода. Критериями достижения трансфузионной независимости были следующие:

- независимость от донорской эритроцитной взвеси: дата последней трансфузии, после которой 30 дней не требовалось переливания донорской эритроцитной взвеси;
- независимость от донорского концентрата тромбоцитов: дата последней трансфузии, после которой 7 дней не требовалось переливания донорского концентрата тромбоцитов.

Проводился анализ частоты и причин утраты трансфузионной независимости.

В качестве потенциальных факторов, влияющих на трансфузионную потребность, исследовались тип донора, источника ГСК, интенсивность режима кондиционирования, АВО-соответствие, вид диагноза (злокачественные и незлокачественные заболевания), гендерные различия между донором и реципиентом. С учетом малого числа пациентов, получивших трансплантацию ПК ($n = 2$), влияние данного источника ГСК в качестве фактора не оценивалось. В сформированных группах проводилось сравнение количества выполненных трансфузий и достижения независимости от трансфузий. Проведена оценка факторов, влияющих на потребность в трансфузиях и достижение независимости от них.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия) RRID: SCR_023071. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых < 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых > 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и межквартильного размаха (МКР). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Сравнение 3 групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскала–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью показателя V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего было выполнено 2320 трансфузий эритроцитных компонентов общим объемом 528 л. Сто двадцать девять (22,8 %) пациентов не нуждались в трансфузиях эритроцитов в течение всего периода наблюдения. Показаниями для трансфузии эритроцитов были анемический синдром (85,6 %), геморрагический синдром с анемией (7,5 %), анемия перед аферезом (5,6 %), анемия перед инвазивным/оперативным вмешательством (1,3 %). Медиана концентрации гемоглобина перед трансфузией эритроцитов составила 78 г/л (МКР 75–82 г/л), а после трансфузии – 101 г/л (МКР 93–109 г/л) (табл. 2). Медиана количества трансфузий эритроцитных компонентов донорской крови за период наблюдения в пересчете на все выполненные трансплантации ($n = 566$) составила 2 (МКР 1–4), за первые 30 дней – 1 (МКР 0–2). Медиана объема трансфузий эритроцитных компонентов за период наблюдения в пересчете на все выполненные трансплантации составила 320 мл (МКР 120–880 мл), за первые 30 дней – 270 мл (МКР 0–430 мл). Медиана объема трансфузий эритроцитных компонентов в пересчете на массу тела пациентов за период наблюдения составила 14,7 мл/кг (МКР 5,4–40 мл/кг), за первые 30 дней – 10 мл/кг (МКР 0–20 мл/кг). Медиана количества, объема и объема в пересчете на массу тела пациентов эритроцитных компонентов крови за интервалы 30–100 и 100–365 дней от ТГСК составила 0.

Таблица 2. Лабораторные показатели до и после трансфузии каждого вида компонентов донорской крови (Me (МКР))

Table 2. Laboratory parameters before and after transfusion of each type of donor blood component (Me (IQR))

Параметр Parameter	Эритроцитарная взвесь Red blood cell suspension	Концентрат тромбоцитов Platelet concentrate	Концентрат гранулоцитов Granulocyte concentrate	Криопреципитат Cryoprecipitate	Плазма Plasma		
	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	Тромбоциты, 10^9 /л Platelets, 10^9 /L	Лейкоциты, 10^9 /л White blood cell, 10^9 /L	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	Протромбин по Квику, Protrombin %	АЧТВ, с aPTT, s
До трансфузии Before transfusion	78 (75–82)	23 (17–34)	0,25 (0,08–0,75)	1,34 (1,02–2,17)	1,67(1,08–2,51)	68 (49–85)	33 (30–42)
После трансфузии After transfusion	101 (93–109)	43 (29–63)	1,66 (0,71–3,85)	1,64 (1,41–1,94)	1,92(1,34–2,38)	78 (62–95)	33 (30–40)

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Note. aPTT – activated partial thromboplastin time.

Значения p , полученные в однофакторном анализе, представлены в табл. 3. В однофакторном анализе на общее количество трансфузий эритроцитов и перелитый объем в пересчете на массу тела пациента за весь период наблюдения оказывал влияние тип диагноза: медиана количества трансфузий при незлокачественных заболеваниях — 2 (МКР 1–6), при злокачественных — 1 (МКР 0–3), перелитый объем эритроцитов при незлокачественных заболеваниях — 21 мл/кг (МКР 10–57 мл/кг), при злокачественных — 10 мл/кг (МКР 0–24,7 мл/кг).

Независимость от трансфузии эритроцитов не была достигнута у 19 (3,3 %) пациентов. Сто семьдесят восемь (31,4 %) пациентов были независимы от трансфузии эритроцитов сразу после ТГСК, 129 (22,8 %) из них не утратили независимость от трансфузий в течение 1 года. Сто сорок пять (25,6 %) пациентов суммарно утратили независимость от трансфузии эритроцитов после ее констатации на разных сроках. Таким образом, из числа пациентов, достигших независимости ($n = 547$), доля утративших ее составила 27 %. Причинами утраты независимости от трансфузий эритроцитов были инфекции (43 %; $n = 62$), РТПХ (12 %; $n = 17$), сочетание инфекций и РТПХ (19 %; $n = 28$), гипофункция трансплантата (14 %; $n = 20$), гемолиз (4,1 %; $n = 6$), гемолиз в сочетании с парциальной эритроцитной аплазией (6,9 %; $n = 10$), кровотечение (0,7 %; $n = 1$), аферез (0,7 %; $n = 1$). Медиана длительности трансфузионно зависимого периода составила 9 дней (МКР 6–20 дней). На длительность трансфузионно зависимого периода от эритроцитов влияли источник ГСК (ПСКК — 8 дней (МКР 6–14 дней), КМ — 20,5 дней (МКР 13,8–38,8 дня)) и тип донора (неродственный совместимый донор — 8 дней (МКР 6–13 дней), гаплоидентичный донор — 9 дней (МКР 6–20 дней), родственный совместимый

донор — 15 дней (МКР 9,0–29,5 дней)). При злокачественных заболеваниях утрата независимости от эритроцитов составила 18,2 %, а при незлокачественных — 35,2 %, эти различия были статистически значимы. После ТГСК от неродственных полностью совместимых доноров утрата независимости происходила чаще (33,7 %), чем после ТГСК от гаплоидентичных (28,3 %) и родственных полностью совместимых (13,6 %) доноров.

Всего было перелито 1145,4 л концентратов тромбоцитов в составе 8192 трансфузий. Двое пациентов не нуждались в трансфузиях тромбоцитов в течение всего периода наблюдения. Показаниями для трансфузии тромбоцитов были геморрагический синдром (63 %), профилактические трансфузии при тромбоцитопении (32,5 %), предстоящее инвазивное/оперативное вмешательство (3,7 %), необходимость выполнения афереза (0,8 %). Медиана концентрации тромбоцитов в периферической крови пациента перед трансфузией составила $23 \times 10^9/\text{л}$ (МКР $17\text{--}34 \times 10^9/\text{л}$), а после трансфузии — $43 \times 10^9/\text{л}$ (МКР $29\text{--}63 \times 10^9/\text{л}$). Медиана количества трансфузий концентратов тромбоцитов за период наблюдения в пересчете на все выполненные трансплантации ($n = 566$) составила 5 (МКР 3–10), за первые 30 дней — 4 (МКР 3–7). Медиана объема трансфузий концентратов тромбоцитов за период наблюдения в пересчете на все выполненные трансплантации составила 760 мл (МКР 380–1548 мл), за первые 30 дней — 625 мл (МКР 340–1080 мл). Медиана объема трансфузий концентратов тромбоцитов в пересчете на массу тела пациентов за период наблюдения составила 26,7 мл/кг (МКР 15,9–56,1 мл/кг), за первые 30 дней — 22,8 мл/кг (МКР 14,5–39 мл/кг). Медиана количества, объема и объема в пересчете на массу тела пациентов концентратов тромбоцитов за интервалы 30–100 и 100–365 дней от ТГСК — 0. Источник

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа

Table 3. Results of univariate analysis

Параметр Parameter	Тип донора Donor type	Источник ГСК Source of haematopoietic stem cells	Кондиционирование Conditioning	Тип диагноза Type of diagnosis	АВО-различия ABO-incompatibility	Гендерные различия с донором Gender differences with donor
Трансфузии эритроцитов <i>RBC transfusions</i>						
Количество дней до независимости <i>Number of days until independence</i>	< 0,004	< 0,001	0,4	0,6	0,6	0,2
Утрата независимости от эритроцитов <i>Loss of red blood cell independence</i>	< 0,005	0,9	0,9	< 0,001	0,7	0,7
Общее количество трансфузий <i>Total number of transfusions</i>	0,2	0,5	0,08	< 0,001	0,3	0,2
Перелитый объем в пересчете на массу тела <i>Transfused volume per body weight</i>	0,06	0,4	0,7	< 0,001	0,3	0,09
Трансфузии тромбоцитов <i>PLT transfusion</i>						
Количество дней до независимости <i>Number of days until independence</i>	< 0,03	< 0,001	0,4	< 0,001	0,2	0,3
Утрата независимости от эритроцитов <i>Loss of red blood cell independence</i>	< 0,009	0,8	0,7	0,001	0,3	0,3
Общее количество трансфузий <i>Total number of transfusions</i>	0,3	0,04	0,6	0,8	0,5	0,7
Перелитый объем в пересчете на массу тела <i>Transfused volume per body weight</i>	0,7	< 0,001	0,7	0,2	0,3	0,6

Note. RBC — red blood cells; PLT — platelets.

ГСК влиял на количество трансфузий и объем трансфузий тромбоцитов в пересчете на массу тела пациента: медиана количества трансфузий у пациентов с трансплантацией ПСКК составила 5 (МКР 3–10) и медиана объема трансфузий в пересчете на массу тела реципиента – 19,7 мл/кг (МКР 12–33,5 мл/кг); при трансплантации КМ – 6 (МКР 4–10) и 32 мл/кг (МКР 16,8–52 мл/кг) соответственно.

Независимость от трансфузии тромбоцитов не была достигнута у 9 (1,6 %) пациентов. В 10 (1,7 %) случаях она констатирована сразу после ТГСК, и только 2 (0,3 %) пациента не утратили ее. Сто сорок девять пациентов утратили независимость от трансфузии тромбоцитов на разных сроках. Таким образом, из числа пациентов, достигших независимости ($n = 557$), доля утративших ее составила 27 %. Причинами утраты независимости были инфекции (46,3 %; $n = 69$), РТПХ (11,4 %; $n = 17$), сочетание инфекций и РТПХ (21,5 %; $n = 32$), гипофункция трансплантата (16,8 %; $n = 25$), кровотечение (0,6 %; $n = 1$), инвазивные манипуляции (3,4 %; $n = 5$). Медиана продолжительности трансфузий тромбоцитов до независимости составила 10 дней (МКР 8–14 дней). На длительность трансфузионно зависимого периода от тромбоцитов влияли тип диагноза: незлокачественные заболевания – 10 дней (МКР 8–13 дней), злокачественные – 11 дней (МКР 9–14 дней); источник ГСК: КМ – 16 дней (МКР 11–22 дней), ПСКК – 9 дней (МКР 8–11,5 дней). При злокачественных заболеваниях утрата независимости от тромбоцитов составила 20,8 %, а при незлокачественных – 33,3 %, эти различия были статистически достоверны. После ТГСК от неродственных полностью совместимых доноров утрата независимости происходила чаще (33 %), чем после ТГСК от гаплоидентичных (27 %) и родственных полностью совместимых (15 %) доноров.

Показатели трансфузии плазмы, криопреципитата и концентрата гранулоцитов представлены только в пересчете на тех пациентов, которые нуждались в трансфузиях, в связи с их малым числом.

Шести пациентам были необходимы трансфузии гранулоцитов (суммарно в количестве 25 общим объемом 5,7 л) для лечения тяжелой инфекции на фоне агранулоцитоза, не поддающейся противомикробной терапии. Медиана трансфузий гранулоцитов на пациента составила 4,2 (МКР 1,7–6,6), медиана объема трансфузий – 946 мл (МКР 232,4–1660 мл), медиана перелитого объема в пересчете на массу тела пациента – 45,4 мл/кг (МКР 14–76,8 мл/кг).

Трансфузии плазмы были необходимы 118 пациентам, всего выполнено 1572 трансфузии общим объемом 452,5 л. Для коррекции гемостаза потребовалось 1546 трансфузий плазмы общим объемом 443,7 л. В 66 % случаев плазма назначалась при геморрагическом синдроме на фоне коагулопатии, в 26,5 % – профилактически пациентам с коагулопатией, в 6,2 % – для процедур плазмообмена, в 1,3 % – перед инвазивными и оперативными вмешательствами пациентам с коагулопатией.

Плазма реконвалесцентов COVID-19 применялась для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у 14 пациентов. Было выполнено 26 трансфузий общим объемом 7,8 л. Медиана трансфузий плазмы составила 3,5 (МКР 2–11), медиана объема перелитой плазмы – 980 мл (МКР 520–3050 мл) и медиана перелитого объема плазмы в пересчете на массу тела пациента – 47 мл/кг (МКР 14–177 мл/кг).

В трансфузиях криопреципитата нуждались 18 пациентов. Большинство трансфузий (74 %) выполнялось с терапевтической целью для купирования геморрагического синдрома на фоне гипофибриногенемии. В остальных случаях (26 %) трансфузии криопреципитата выполнялись для профилактики геморрагического синдрома на фоне гипофибриногенемии. Суммарное количество перелитого криопреципитата – 198, суммарный объем – 7,9 л. Медиана количества трансфузий криопреципитата составила 7 (МКР 3–17), медиана объема перелитого криопреципитата – 280 мл (МКР 120–670 мл), медиана перелитого объема в пересчете на массу тела пациента – 9,2 мл/кг (МКР 5–43 мл/кг).

Результаты лабораторных исследований пациентов перед и после трансфузий представлены в табл. 3. Ни один из исследованных факторов не оказывал влияния на количество и объем перелитой плазмы, криопреципитата и концентрата гранулоцитов.

Обсуждение

В международной литературе представлены различные отчеты, в которых указываются дифференцированные потребности в переливании компонентов донорской крови в зависимости от трансфузионных триггеров, режимов кондиционирования и осложнений ТГСК [2, 8, 10, 13]. Наибольший объем трансфузионной поддержки требуется на ранних сроках после ТГСК, в частности в течение первого месяца [13], что также было продемонстрировано в нашем анализе: большая часть трансфузий, выполненных в период наблюдения за пациентами, приходилась на первые 30 дней после трансплантации.

Как и во всех остальных областях медицины, реципиентам ТГСК рекомендована рестриктивная трансфузионная тактика [14], которая является важной мерой по сокращению количества необоснованных трансфузий без ухудшения результатов лечения пациентов. В том числе в когорте реципиентов ТГСК детского возраста продемонстрировано, что либеральная трансфузионная стратегия была связана с более высокой частотой ухудшения результатов лечения пациентов и неблагоприятных событий [14–16]. В нашем Центре мы стремимся поддерживать рестриктивную трансфузионную тактику и применять в качестве триггера для трансфузий эритроцитов концентрацию гемоглобина ниже 70–80 г/л в сочетании с клиническими проявлениями анемического синдрома, а в случае трансфузии тромбоцитов – воздерживаться от профилактических трансфузий при концентрации тромбоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ в периферической кро-

ви при отсутствии геморрагического синдрома и иных причин для повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, РТПХ). Трансфузия корректоров гемостаза проводится при наличии коагулопатического геморрагического синдрома либо при наличии высокого риска кровотечений (например, тяжелая РТПХ желудочно-кишечного тракта, недавно проведенное оперативное вмешательство) у пациентов с коагулопатией. Трансфузии концентрата гранулоцитов проводятся исключительно с терапевтической целью пациентам с тяжелой лейкопенией (количество лейкоцитов в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелой бактериальной и/или грибковой инфекцией, не реагирующей на адекватную противомикробную терапию.

До 50 % аллогенных ТГСК могут происходить между парой донор–реципиент, различной по системе АВО [17]. Несовместимость по АВО может стать причиной различных осложнений (острый и отсроченный гемолиз, парциальная эритроцитная аплазия, задержка приживления трансплантата [18, 19]) и увеличивать потребность в трансфузиях [20]. Однако в нашем исследовании, как и в работах P. Solves и соавт. и S. Ojha и соавт. [21, 22], различие между донором и реципиентом по антигенам АВО, как и отсутствие такого различия, не стало фактором, влияющим на потребность в трансфузиях компонентов донорской крови.

В проведенном ретроспективном анализе мы не обнаружили влияния режима кондиционирования на потребность в трансфузиях, что согласуется с результатами S. Yuan и соавт. [23], хотя в исследованиях F. Weissinger и соавт. и V. Ivanov и соавт. было продемонстрировано, что стандартное миелоаблативное кондиционирование по сравнению с кондиционированием сниженной интенсивности повышает потребность в трансфузиях [24, 25]. Также не обнаружено влияния гендерных различий между донором и реципиентом на необходимость и длительность трансфузионной поддержки.

Среди аллогенных ТГСК наибольшая потребность в трансфузиях продемонстрирована при гаплоидентичных и

HLA-совместимых неродственных трансплантациях по сравнению с HLA-совместимыми родственными ТГСК [7, 13, 26]. В нашем анализе тип донора не влиял на общее количество трансфузий за период наблюдения, однако оказывал влияние на темпы достижения независимости и частоту ее утраты: при трансплантации от неродственного донора независимость от трансфузий достигалась раньше, но имела наибольшую частоту утраты независимости. На продолжительность трансфузионно зависимого периода также оказывал влияние источник ГСК. Абсолютно ожидаемо при трансплантации ПСКК независимость от трансфузий достигалась раньше. К тому же трансплантация ПСКК приводила к меньшей потребности в трансфузиях тромбоцитов за период наблюдения. Вероятно, причиной более длительного трансфузионно зависимого периода после ТГСК от родственных совместимых доноров было то, что у 60 % реципиентов данной группы источником ГСК был КМ по сравнению с 11 % при гаплоидентичной трансплантации и 20,6 % при ТГСК от неродственного донора.

Наибольшее влияние на потребность в трансфузиях эритроцитных компонентов, длительность зависимости от эритроцитов и тромбоцитов и частоту утраты независимости оказал тип диагноза, при этом данные показатели были лучше у пациентов со злокачественными заболеваниями. Выявленные различия могут быть обусловлены отбором пациентов: в исследование включены пациенты с онкологическими заболеваниями только в стадии ремиссии.

Заключение

Представленный анализ резюмирует данные по трансфузионной поддержке реципиентов первой аллогенной ТГСК, выполненной в течение 5 лет в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Полученные в нашем исследовании результаты сопоставимы с данными, освещенными в зарубежной практике [2, 8, 10, 13]. Представленные данные могут быть полезны для прогнозирования деятельности центров трансплантации и планирования работ по заготовке компонентов донорской крови для сопровождения ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Milkins C., Berryman J., Cantwell C., Elliott C., Haggas R., Jones J., Rowley M., Williams M., Win N. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med.* 2013;23:3–35. doi: 10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x.
- Adkins B.D., Booth G.S., Vasu S. Transfusion support for stem cell transplant recipients. *Semin Hematol.* 2020;57:51–6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2020.07.001.
- Morishima Y., Kashiwase K., Matsuo K., Azuma F., Morishima S., Onizuka M., Yabe T., Murata M., Doki N., Eto T., Mori T., Miyamura K., Sao H., Ichinohe T., Saji H., Kato S., Atsuta Y., Kawa K., Koda Y., Sasazuki T.; Japan Marrow Donor Program. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood.* 2015;125:1189–97. doi: 10.1182/blood-2014-10-604785.
- Rowley S.D. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(4):315–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1703135. PMID: 11571501.
- Cohn C.S. Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control.* 2015;22(1):52–9. doi: 10.1177/107327481502200108. PMID: 25504279.
- Warner M.A., Jambhekar N.S., Saadeh S., Jacob E.K., Kreuter J.D., Mundell W.C., Marquez A., Higgins A.A., Madde N.R., Hogan W.J., Kor D.J. Implementation of a patient blood management program in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion.* 2019;59:2840–8. doi: 10.1111/trf.15414.
- Datta S.S., Basu S., Chandy M. An analysis of transfusion support in haematopoietic stem cell transplantation – report from a centre in

- India. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):373–7. doi: 10.1016/j.transci.2015.07.006. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26321099.
8. Griffith L.M., VanRaden M., Barrett A.J., Childs R.W., Fowler D.H., Kang E.M., Tisdale J.F., Klein H.G., Stroncek D.F. Transfusion support for matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (1993–2010): factors that predict intensity and time to transfusion independence. *Transfusion.* 2019;59(1):303–15. doi: 10.1111/trf.14966. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362577; PMCID: PMC6322947.
9. Kim H., Ko D.H. Transfusion in ABO-incompatible solid organ transplantation. *Korean J Blood Transfus.* 2020;31:70–2. doi: 10.17945/kjbt.2020.31.17.
10. Gajewski J.L., Johnson V.V., Sandler S.G., Sayegh A., Klumpp T.R. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood.* 2008;112(8):3036–47. doi: 10.1182/blood-2007-10-118372. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18583566; PMCID: PMC2569162.
11. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бирюкова Л.С., Буланов А.Ю., Быстрых О.А., Виноградова М.А., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Головкина Л.Л., Гороховский В.С., Еременко А.А., Жибурт Е.Б., Журавель С.В., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Кулабухов В.В., Купряшов А.А., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Меньшугин И.Н., Минеева Н.В., Михайлова Е.А., Никитин Е.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Певцов Д.Э., Попцов В.Н., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Титков К.В., Трахтман П.Е., Троицкая В.В., Федорова Т.А., Фидарова З.Т., Цветаева Н.В., Чжао А.В., Шестаков Е.Ф. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(4):372–435. doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006. [Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E., Bakhovadinov B.B., Biryukova L.S., Bulanov A.Yu., Bystrykh O.A., Vinogradova M.A., Galstyan G.M., Gaponova T.V., Gaponova T.V., Golovkina L.L., Gorokhovskiy V.S., Eremenko A.A., Zhiburt E.B., Zhuravel S.V., Kokhno A.V., Kuzmina L.A., Kulabukhov V.V., Kupryashov A.A., Lubnin A.Yu., Mazurok V.A., Menshugin I.N., Mineeva N.V., Mihailova E.A., Nikitin E.A., Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Pevtsov D.E., Poptsov V.N., Rogachevskiy O.V., Salimov E.L., Titkov K.V., Trakhtman P.E., Troitskaya V.V., Fedorova T.A., Fidarova Z.T., Tsvetaeva N.V., Chzhao A.V., Shestakov E.F. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology.* 2018;63(4):372–435. (In Russ.).]
12. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. *Онкогематология.* 2013;8(3):42–7. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-3-42-47. [Balashov D.N., Trakhtman P.E. Features of transfusion therapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2013;8(3):42–7. (In Russ.).]
13. Wang Z., Sorrow M.L., Leisenring W., Schoch G., Maloney D.G., Sandmaier B.M., Storb R. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2010;149(1):101–10. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08073.x. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20067562; PMCID: PMC2864362.
14. Tay J., Allan D.S., Chatelain E., Coyle D., Elemery M., Fulford A., Petrich W., Ramsay T., Walker I., Xenocostas A., Tinmouth A., Fergusson D. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion thresholds in hematopoietic cell transplantation: a randomized, open label, phase III, noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(13):1463–73. doi: 10.1200/JCO.19.01836. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083994.
15. Robitaille N., Lacroix J., Alexandrov L., Clayton L., Cortier M., Schultz K.R., Bittencourt H., Duval M. Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):468–73. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.002. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23220014.
16. Hosoba S., Waller E.K., Shenvi N., Graiser M., Easley K.A., Al-Kadhimi Z., Andoh A., Antun A.G., Barclay S., Josephson C.D., Koff J. L., Jean Khoury H., Langston A.A., Zimring J.C., Roback J.D., Giver C.R. Peritransplantation red blood cell transfusion is associated with increased risk of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:973–82. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.003.
17. Schrezenmeier H., Körper S., Höchsmann B., Weinstock C., Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger M., eds. *Transfusion support. In: The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019. Chapter 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553976/>. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_23.*
18. Jekarl D.W., Kim J.K., Han J.H., Lee H., Yoo J., Lim J., Kim Y. Transfusion support in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2023;58(S1):S1–7. doi: 10.5045/br.2023.2023004. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36843378; PMCID: PMC1013853.
19. Fung M., Eder A.F., Spitalnik S.L., Westhoff C.M. Technical manual. 19th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2017. Pp. 683–91.
20. Woo K.S., Kim J.E., Kim K.E., Kim J.M., Han J.Y., Kim S.H., Kim K.H. Effect of ABO-incompatibility on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single institute study. *Korean J Blood Transfus.* 2009;20:235–41. doi: 10.32388/uqy1gr.
21. Solves P., Carpio N., Carretero C., Lorenzo J.L., Sanz J., Gómez I., López-Chuliá F., Arilla M.J., Regadera A.I., Montesinos P., Sanz G.F., Sanz M.A. ABO incompatibility does not influence transfusion requirements in patients undergoing single-unit umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(3):394–9. doi: 10.1038/bmt.2016.264. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27797368.
22. Ojha S., Patle V., Nagaraju P., Khattry N. Blood components utilization in hematopoietic stem cell transplantation: Thirteen-year analysis from an apex oncology center of India. *Asian J Transfus Sci.* 2023;17(2):221–8. doi: 10.4103/ajts.ajts_12_22.
23. Yuan S., Yang D., Nakamura R., Zhuang L., Al Malki M.M., Wang S. RBC and platelet transfusion support in the first 30 and 100 days after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion.* 2019;59(11):3371–85. doi: 10.1111/trf.15531. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599972.
24. Weissinger F., Sandmaier B.M., Maloney D.G., Bensinger W.I., Gooley T., Storb R. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood.* 2001;98(13):3584–8. doi: 10.1182/blood.v98.13.3584. PMID: 11739160.
25. Ivanov V., Faucher C., Mohty M., Bilger K., Ladaique P., Sainty D., Arnoulet C., Chabannon C., Vey N., Camerlo J., Bouabdallah R., Maraninchi D., Bardou V.J., Blaise D. Decreased RBCs after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: predictive value of prior Hb level. *Transfusion.* 2004;44(4):501–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03317.x. PMID: 15043564.
26. Liesveld J., Pawlowski J., Chen R., Hyrien O., Debolt J., Becker M., Phillips G. 2nd, Chen Y. Clinical factors affecting engraftment and transfusion needs in SCT: a single-center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(5):691–7. doi: 10.1038/bmt.2012.194. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23085827.

Статья поступила в редакцию: 07.06.2025. Принята в печать: 10.08.2025.

Article was received by the editorial staff: 07.06.2025. Accepted for publication: 10.08.2025.

Результаты лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения с локализацией опухоли в заднем средостении

Т.В. Шаманская¹, Д.Д. Кисурина², О.И. Быданов¹, И.Г. Хамин¹, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рошин¹, Н.А. Андреева¹, Г.В. Терещенко¹, А.П. Щербаков¹, Ю.Н. Ликарь¹, Кайлаш¹, Е.Д. Киреева¹, Д.Г. Ахаладзе¹, С.Р. Тальпов¹, Н.Г. Ускова¹, А.Е. Друй¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Введение. Нейробластома (НБ) с локализацией первичной опухоли в заднем средостении представляет собой уникальную подгруппу, характеризующуюся более частым развитием жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), таких как эпидуральная компрессия (ЭК) и дыхательная недостаточность, но хорошим отдаленным прогнозом. Изучение результатов терапии первой линии, подходов к диагностике и лечению рецидивов НБ, локализованной в средостении, представляет актуальную задачу детской онкологии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с НБ группы наблюдения (низкого риска) с локализацией опухоли в заднем средостении, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 01.2012 по 09.2024 (152 мес). Определение группы риска и терапия проводились в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004. Выполнен анализ методов выявления рецидивов/прогрессии заболевания, их характеристики, подходов к терапии и отдаленных результатов лечения.

Результаты. В исследование были включены 146 пациентов с НБ, локализованной в заднем средостении, что составило 21,6 % всех пациентов с НБ группы низкого риска, зарегистрированных в исследовательской базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за указанный период наблюдения. Медиана возраста на момент постановки первичного диагноза НБ составила 19,6 месяцев (диапазон 0,5–132,5 месяца), преобладали лица женского пола (соотношение мальчики:девочки — 1:1,2). У большинства пациентов изначально была установлена 2-я стадия заболевания (85/146; 58,2 %). Полихимиотерапия первой линии проведена 38/146 (26,0 %) больным при наличии ЖУС, чаще за счет ЭК. Лучшее хирургическое лечение в объеме циторедукции с макроскопически остаточным компонентом выполнено 87/146 (59,6 %) больным. В 24/146 (16,4 %) случаях были выявлены рецидив/прогрессия заболевания, преимущественно при проведении планового динамического обследования (при выполнении визуализационных методов у 18/24 (75,0 %) больных), медиана времени от постановки первичного диагноза до развития рецидива/прогрессии составила 7,8 мес (диапазон 3,0–25,3 мес). Рецидив/прогрессия чаще носили локальный характер (18/24; 75,0 %). У 93,0 % (14/15) пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания, которым ретроспективно было выполнено углубленное молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA), выявлены сегментарные хромосомные aberrации с медианой 3 aberrации на пациента (разброс 0–6). Наиболее часто выявлялись увеличение числа копий gain 17q (n = 11), gain 2p (n = 8), делеция 3p (n = 6), 11q (n = 5), 4q (n = 4). Пятилетняя бессобытийная выживаемость у пациентов с медиастинальной НБ группы низкого риска составила 79,1 ± 4,0 %, наиболее высокие показатели отмечены у больных с 1-й стадией (90,0 ± 6,0 %) (p = 0,1932). Пятилетняя общая выживаемость — 95,0 ± 2,1 %. Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессии НБ — 18,7 ± 3,5 %, летального исхода — 2,8 ± 1,4 %. От прогрессии заболевания умер только 1 пациент, 5 больных погибли от осложнений терапии.

Выводы. Пациенты с НБ группы наблюдения (низкого риска) с локализацией опухоли в средостении имеют высокие показатели выживаемости независимо от возраста или стадии, в том числе после развития рецидива/прогрессии заболевания. Большинству пациентов в первой линии терапии было достаточно проведения только хирургического этапа лечения, и данная стратегия позволяет сократить риск смерти от осложнений терапии без снижения общей выживаемости. Однако пациентам с наличием ЭК и дыхательной недостаточности может быть показано проведение химиотерапии для купирования ЖУС. На этапах катamnестического наблюдения показано выполнение всего плана динамического обследования для своевременного выявления рецидива/прогрессии заболевания. Предиктивным фактором развития рецидива/прогрессии и ответа на лечение может служить молекулярно-генетический профиль опухоли, что подчеркивает необходимость внедрения методов углубленной молекулярной диагностики (MLPA) всем пациентам с НБ группы наблюдения (низкого риска).

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа наблюдения, рецидив, прогрессия, химиотерапия

Для цитирования: Шаманская Т.В., Кисурина Д.Д., Быданов О.И., Хамин И.Г., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Андреева Н.А., Терещенко Г.В., Щербаков А.П., Ликарь Ю.Н., Кайлаш, Киреева Е.Д., Ахаладзе Д.Г., Тальпов С.Р., Ускова Н.Г., Друй А.Е., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Результаты лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения с локализацией опухоли в заднем средостении. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):22–38.

Информация об авторах

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Д.Д. Кисурин: врач-ординатор по специальности «детская онкология» РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: Darya.Kisurina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>
О.И. Быданов: научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Oleg.Budanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
И.Г. Хамин: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Igor.Khamin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>
Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Kononov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Vitaly.Roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nataliya.Andreeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
Г.В. Терещенко: к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгенологии, руководитель отдела лучевой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Tereshenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-054>
Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
Кайлаш: к.м.н., врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>
Е.Д. Киреева: врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Elena.Kireeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>
Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Ahaladze@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
С.Р. Талыпов: к.м.н., руководитель отдела торакальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Sergey.Talypov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>
Н.Г. Ускова: к.м.н., старший научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nataliya.Uskova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexander.Druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nikolay.Grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Д.Ю. Качанов: д.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Вклад авторов

Т.В. Шаманская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, формирование базы данных, написание текста рукописи, редактирование клинического и научного материала, составление резюме
Д.Д. Кисурин: формирование базы данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
О.И. Быданов: статистическая обработка данных
И.Г. Хамин, Д.М. Коновалов, В.Ю. Рошин, Н.А. Андреева, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, Е.Д. Киреева, Д.Г. Ахаладзе, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, А.Е. Друй, Н.С. Грачев: анализ клинических данных, дополнение текста рукописи, научное редактирование текста
Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи

Results of treatment of patients with posterior mediastinal neuroblastoma in the observation group

T.V. Shamanskaya¹, D.D. Kisurina², O.I. Bydanov¹, I.G. Khamin¹, D.M. Kononov¹, V.Yu. Roshchin¹, N.A. Andreeva¹, G.V. Tereshchenko¹, A.P. Shcherbakov¹, Yu.N. Likar¹, Kailash¹, E.D. Kireeva¹, D.G. Akhaladze¹, S.R. Talypov¹, N.G. Uskova¹, A.E. Druy¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

Background. Neuroblastoma (NB) with primary tumor located in the posterior mediastinum is a unique subgroup characterized by a higher incidence of life-threatening complications, such as epidural compression (EC) and respiratory failure, yet it is associated with favorable long-term outcomes.

Materials and methods. The study included patients with low-risk posterior mediastinal NB treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between January 2012 and September 2024 (152 months). Patients were stratified into risk groups and managed according to the GPOH-NB2004 protocol. We evaluated relapse/progression detection methods, disease characteristics, treatment approaches, and long-term outcomes.

Results. The study included 146 patients with NB with primary tumor located in the posterior mediastinum, which is 21.6 % of all patients in the observation (low-risk) group registered in the research database of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The median age at diagnosis was 19.6 months (range 0.5–132.5 months) with a female predominance (male-to-female ratio 1:1.2). Most patients (85/146; 58.2 %) presented with stage 2 disease. 38/146 (26.0 %) patients received chemotherapy due to life threatening symptoms, primarily EC, while 87/146 (59.6 %) patients underwent best surgery in the volume of a macroscopic residual tumor. Relapse/progression occurred in 16.4 % (24/146), predominantly detected during routine follow-up imaging (18/24; 75.0 %), with a median time to relapse of 7.8 months (range 3.0–25.3 months). The majority of relapses/progressions were local (18/24; 75.0 %). In 93 % (14/15) of relapsed/progressed cases analyzed retrospectively, MLPA revealed segmental chromosomal aberrations (median 3 aberrations/patient; range 0–6). The most frequent alterations included 17q gain (n = 11), 2p gain (n = 8), and deletions in 3p (n = 6), 11q (n = 5),

and 4q ($n = 4$). The 5-year event-free survival in patients with mediastinal NB was $79,1 \pm 4,0 \%$, patients with stage 1 showing the highest survival rates ($90 \pm 6 \%$) ($p = 0.1932$). The 5-year overall survival was $95,0 \pm 2,1 \%$. The cumulative incidence of relapse/progression was $18.7 \pm 3.5 \%$, while treatment-related mortality was $2.8 \pm 1.4 \%$ (one death from disease progression; five from therapy toxicity).

Conclusions. Mediastinal NB is a prognostically favorable group, with excellent survival rates independent of age or stage. Most patients in the low-risk group achieved favorable outcomes, even after relapse/progression. For the majority of patients in the low-risk group, surgery only is sufficient, and this strategy allows to reduce the risk of mortality from the toxicity of therapy without reducing overall survival. However, chemotherapy remains critical for patients with life-threatening complications, such as EC and respiratory failure, which once again highlighting the challenges in managing this subgroup. Strict adherence to the entire follow-up plan during the period of catamnesis is essential for early relapse detection. The molecular profile of the tumor may predict relapses and treatment response, which underscores the need to integrate molecular diagnostic methods (MLPA) to all patients with NB in the low-risk group into routine diagnostics.

Key words: neuroblastoma, children, low-risk group, relapse, progression, chemotherapy

For citation: Shamanskaya T.V., Kisurina D.D., Bydanov O.I., Khamin I.G., Konovalov D.M., Roshchin V.Yu., Andreeva N.A., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Kailash, Kireeva E.D., Akhaladze D.G., Talypov S.R., Uskova N.G., Druy A.E., Grachev N.S., Kachanov D.Yu. Results of treatment of patients with posterior mediastinal neuroblastoma in the observation group. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):22–38.

Information about the authors

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

D.D. Kisurina: Resident Pediatric Oncologist of the Institute of Motherhood and Childhood N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: Darya.Kisurina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>

O.I. Bydanov: Researcher at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Oleg.Budanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

I.G. Khamin: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care No 1 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Igor.Khamin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

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

V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Vitaly.Roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

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

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

A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yuri.Likar@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Kailash: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

E.D. Kireeva: Radiologist Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Elena.Kireeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

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

S.R. Talypov: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracic Surgery Group, a Pediatric Surgeon at the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, e-mail: Sergey.Talypov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

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

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

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

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Authors' contributions

T.V. Shamanskaya: development of the research concept and design, data collection, formation of a database, writing the text of the article, editing of clinical and scientific materials, preparation of a summary

D.D. Kisurina: formation of a database, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation a list of references, writing the text of the article

O.I. Bydanov: statistical data processing

I.G. Khamin, D.M. Konovalov, V.Yu. Roshchin, N.A. Andreeva, G.V. Tereshchenko, A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar, Kailash, E.D. Kireeva, D.G. Akhaladze, S.R. Talypov, N.G. Uskova, A.E. Drui, N.S. Grachev: analysis of clinical data, addition of the text of the manuscript, scientific editing of the article

D.Yu. Kachanov: development of the research concept and design, scientific editing of the article

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на нее приходится 8 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. Наиболее частой локализацией первичной опухоли является область надпочечников/забрюшинное пространство (65 %), на 2-м месте находится заднее средостение. Большинство случаев НБ с локализацией опухоли в заднем средостении приходится на группу низкого риска [2–4].

Возраст, стадия заболевания, молекулярно-генетический профиль, гистологический подвариант и индекс ДНК (плоидность) опухоли являются прогностическими факторами при НБ, применяющимися для стратификации пациентов на группы риска и выбора тактики дальнейшего ведения [5, 6].

Около половины всех случаев НБ приходится на пациентов группы низкого риска (наблюдения), которые имеют самые высокие показатели выживаемости при минимальном терапевтическом воздействии. В большинстве случаев лечение в этой подгруппе ограничено только хирургическим вмешательством. Химиотерапия предусмотрена для пациентов с наличием жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), таких как эпидуральная компрессия (ЭК), абдоминальный компартмент-синдром, дыхательная недостаточность (ДН) и др. [7]. Несмотря на то что различные международные группы, занимающиеся лечением НБ, используют несколько отличающиеся критерии для стратификации на группы риска, в группу наблюдения (низкого риска), как правило, относят больных с локальными стадиями заболевания без амплификации гена *MYCN* или пациентов с особой метастатической формой заболевания в рамках 4S стадии при отсутствии в ткани опухоли амплификации гена *MYCN*.

Общая выживаемость (ОВ) в группе низкого риска высокая — достигает 90 % [6, 8]. Неблагоприятные события у этих пациентов могут быть обусловлены гибелью от токсичности терапии или развитием рецидива/прогрессии заболевания. Наиболее часто выявляются локальная прогрессия/рецидив, но отдаленная выживаемость для этих больных в большинстве случаев характеризуется благоприятными исходами.

В данной работе представлены общая характеристика и результаты лечения пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в области заднего средостения, получавших терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проведен анализ характера рецидивов/прогрессии у этих больных, методов их выявления, подходов к терапии и исходов лечения.

Материалы и методы

В разработанной электронной базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.2012 проводилась проспективная регистрация пациентов с диагнозом НБ. Учитывались

клинические, лабораторные данные, молекулярно-генетические, рентгенологические характеристики опухоли, объем проведенной терапии, ответ на лечение, характер событий при динамическом наблюдении. Сбор информации проводился с использованием первичной медицинской документации (выписные эпикризы из региональных специализированных медицинских учреждений) и электронной истории болезни в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев [9, 10]. Оценка распространенности процесса осуществлялась по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [9, 10].

В целях стратификации пациентов на группы риска определялось наличие протокольных несбалансированных хромосомных aberrаций (амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36), дополнительно оценивалось наличие делеции 11q23 с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

Стратификация в группу низкого риска (наблюдения) проводилась согласно модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) GPOH-NB2004 [11]:

- 1-я стадия по INSS — любой возраст и отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- 2-я стадия по INSS — любой возраст и отсутствие амплификации гена *MYCN*, а также отсутствие aberrаций 1p;
- 3-я стадия по INSS — возраст до 2 лет на момент постановки диагноза и отсутствие амплификации гена *MYCN*, а также aberrаций 1p;
- 4S стадия по INSS — возраст до 12 месяцев на момент постановки диагноза и отсутствие амплификации гена *MYCN*.

Под неблагоприятными событиями понимали развитие рецидива/прогрессии заболевания, а также смерть от токсичности терапии или других причин.

Под прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага, увеличение любого доступного измерению очага > 25 %, выявление поражения костного мозга клетками НБ, если ранее его не было (для пациентов с ответом хуже полного (ПО) на проведенную ранее терапию).

Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у больных, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [9, 10].

В случае развития рецидива/прогрессии проводилась комплексная оценка для определения характера распространенности опухолевого процесса. Выделяли локальный, метастатический и комбинированный рецидивы/прогрессию. Анализ информации для пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания включал оценку характера неблагоприятного события (локальный, метастатический и комбинированный), метод его

выявления, объем проведенной терапии второй линии, а также ответ на лечение и исход заболевания.

Для анализа методов выявления рецидива/прогрессии заболевания было выделено 3 наиболее вероятных из них: выявление при плановом контрольном обследовании (визуализационные методы исследования — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)), проведение обследования и выявление рецидива/прогрессии в связи с появлением клинических жалоб, а также в связи с повышением уровня онкомаркеров (нейронспецифической енолазы (НСЕ), лактатдегидрогеназы). При доступности гистологического материала, полученного при первичной постановке диагноза или развитии рецидива/прогрессии заболевания, у пациентов с неблагоприятным событием было проведено углубленное молекулярно-генетическое исследование методами мультиплексной лигазозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) и секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). При подготовке данной статьи к публикации проводились указанные методы молекулярной диагностики. Для определения дополнительных сегментарных и количественных хромосомных aberrаций выполнялась технология MLPA с использованием наборов SALSA P251, P252, P253, содержащих олигонуклеотидные зонды, специфичные к различным регионам 1—4, 7, 9, 11, 12, 14, 17-й хромосом.

Для выявления нуклеотидных вариантов проводилось высокопроизводительное секвенирование (NGS) ДНК, выделенной из ткани опухоли, с использованием таргетных панелей QIASeq (Qiagen, Германия) и Prep & Seq U-panel (ParSeq Lab, Россия), включающих гены, значимые в этиопатогенезе детских солидных опухолей. Оценка клинической значимости выявленных вариантов проводилась на основании баз данных VarSome, COSMIC, OncoKB, а также литературных данных.

Также в работе проведен анализ подходов к терапии после развития рецидива/прогрессии заболевания. Объем терапии второй линии определялся характером и сроками развития рецидива/прогрессии заболевания, возрастом пациента на момент констатации неблагоприятного события. В случае метастатической или комбинированной прогрессии заболевания лечение проводилось по группе промежуточного или высокого риска в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004 в зависимости от возраста пациента на момент констатации события (до 12 месяцев — лечение для группы промежуточного риска, старше 12 месяцев — для высокого риска) [8].

В случае локального рецидива при выборе тактики ведения учитывались возраст пациента, характеристики опухоли, такие как гистологический подтип и молекулярно-генетический профиль. Решение принималось коллегиально на междисциплинарном консилиуме и могло быть ограничено только повторным хирургическим лечением или проведением химиотерапии по группам риска (низкого/промежуточного/высокого).

Для оценки ответа на терапию НБ применялись международные критерии [9, 10].

Оценку выживаемости больных проводили с использованием построения кривых по методу Каплана—Майера, для сравнения применялся тест log-rank, при $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Бессобытийную выживаемость (БСВ) определяли от момента постановки диагноза до возникновения рецидива/прогрессии основного заболевания/смерти от токсичности терапии, ОВ — от даты постановки диагноза до окончания исследования или смерти больного. ОВ после рецидива рассчитывалась от момента его диагностики до даты последнего наблюдения/смерти пациента от любой причины.

Результаты

В исследовательской базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 01.2012 по 09.2024 (152 мес) были зарегистрированы 676 пациентов с НБ группы низкого риска, 146 (21,6 %) из них с локализацией первичной опухоли в области заднего средостения были включены в настоящее исследование. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов на момент первичной постановки диагноза НБ составила 19,6 месяца (диапазон 0,5—132,5 месяца). Соотношение мальчики:девочки было равно 1:1,2 (66 мальчиков и 80 девочек).

При распределении по стадиям INSS преобладали пациенты со 2-й стадией — 85/146 (58,2 %), 1-я стадия была установлена у 35 (24,0 %) больных, 10 (6,8 %) детей были с 3-й стадией, 4S стадия диагностирована в 16 (11,0 %) случаях. Наиболее частыми зонами метастатического распространения при 4S стадии являлись печень (56,2 %) и костный мозг (31,3 %). Два пациента были с нетипичными для 4S стадии компартментами метастатического поражения в виде плевры.

У большинства пациентов по результатам гистологического исследования выявлена низкодифференцированная НБ (79/146; 54,1 %). Наиболее редким гистологическим вариантом оказалась дифференцирующаяся НБ (2/146; 1,4 %).

При анализе цитогенетических маркеров методом FISH делеция 1p выявлена у 1 (0,7 %) пациента, как и дисбаланс 1p. Делеция 11q обнаружена у 3/146 (2,0 %) больных. Отсутствие амплификации гена MYCN наблюдалось в 94,5% случаев (138/146). У четверых пациентов был выявлен gain MYCN. У четверых пациентов статус MYCN был не определен. Стоит отметить, что это были дети с гистологически верифицированной ганглионейробластомой, на момент последнего наблюдения все они живы без событий.

У 87/146 (59,6 %) пациентов объем лучшей хирургической операции включал циторедукцию с сохранением остаточного компонента опухоли. У 48/146 (32,9 %) больных проведена макроскопически радикальная операция. Биопсия опухоли выполнена в 10/146 (6,8 %) случаях. Одному пациенту хирургическое лечение не проводилось в связи с ини-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в заднем средостении (начало)

Table 1. General characteristics of patients with low-risk neuroblastoma (NB) and the localization of the primary tumor in the posterior mediastinum (beginning)

Параметр Parameter	Значение Value
Общее число больных, n (%) Total number of patients, n (%)	146 (100)
Пол (мальчики:девочки — 1:1,2), n (%): Sex (male:female — 1:1,2), n (%):	
мальчики male	66 (45)
девочки female	80 (55)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон), месяцы Age at the time of diagnosis, median (range), month	19,6 (0,5–132,5)
Гистологический подтип (инициально), n (%): Histology subgroup (initially), n (%):	
низкодифференцированная НБ poorly differentiated NB	79 (54,1)
недифференцированная НБ undifferentiated NB	3 (2,0)
ганглионейробластома ganglioneuroblastoma	38 (26,0)
ганглионейробластома смешанная ganglioneuroblastoma intermixed	14 (9,6)
дифференцирующаяся НБ differentiating NB	2 (1,4)
инициально исследование не проводилось initial study was not conducted	3 (2,1)
неустановленный подтип НБ unidentified subgroup NB	7 (4,8)
Стадия заболевания по INSS, n (%): INSS stage, n (%):	
1	35 (24,0)
2	85 (58,2)
3	10 (6,8)
4S	16 (11,0)
Статус гена MYCN, n (%): MYCN status, n (%):	
амплификация не выявлена no amplification	138 (94,5)
амплификация выявлена amplification gain	0 (0)
исследование не проводилось not performed	4 (2,7)
Статус 1p, n (%): 1p status, n (%):	
делеция deletion	1 (0,7)
дисбаланс imbalance	1 (0,7)
нет изменений no changes	138 (94,5)
исследование не проводилось not performed	6 (4,1)
Статус 11q, n (%): 11q status, n (%):	
делеция deletion	3 (2,0)
дисбаланс imbalance	2 (1,4)
нет изменений no changes	125 (85,6)
исследование не проводилось not performed	16 (11,0)

Примечание. * — пациенты с 4S стадией НБ могли иметь несколько анатомических зон метастазов; ** — атипичная локализация метастазов для 4S стадии по INSS; *** — в данную группу пациентов включены как выжившие, так и погибшие пациенты с прогрессией/рецидивом. ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ; ПХТ — полихимиотерапия.

Note. * — patients with stage 4S could have several anatomical locations of metastases; ** — atypical localization of metastases for stage 4S according to INSS; *** — this group includes both survivors and deceased patients with progression/relapse. CR — complete response; VGPR — very good part response; PR — part response; CTH — chemotherapy.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в заднем средостении (окончание)

Table 1. General characteristics of patients with low-risk neuroblastoma (NB) and the localization of the primary tumor in the posterior mediastinum (end)

Параметр Parameter	Значение Value
Локализация метастазов (для 4S стадии, n = 16; 100 %), n (%)*: Sites of metastases (for stage 4S, n = 16; 100 %), n (%)*:	
печень liver	9 (56,2)
костный мозг bone marrow	5 (31,3)
кожа skin	1 (6,3)
легкие/плевра** lungs/pleura**	2 (12,5)
мышцы muscles	1 (6,3)
Терапия первой линии First-line therapy	
Объем лучшей хирургической операции, n (%): Extent of the best surgery, n (%):	
макроскопически остаточный компонент macroscopic residual	87 (59,6)
макроскопически радикальная macroscopic radical	48 (32,9)
биопсия biopsy	10 (6,8)
не проводилась not performed	1 (0,7)
ПХТ: CTH:	
проводилась (медиана курсов — 2, диапазон — 1–4), n (%) performed (median of courses — 2, range — 1–4), n (%)	38 (26,0)
не проводилась, n (%) not performed, n (%)	108 (74,0)
Исход заболевания Outcomes	
Живы без событий, n (%) Alive, no events, n (%)	118 (80,8)
Рецидив/прогрессия, n (%)*** Relapse/progression, n (%)***	24 (16,4)
Смерть от токсичности терапии (в первой линии), n (%) Death from toxicity of therapy (first-line), n (%)	4 (2,8)
Смерть от рецидива/прогрессии, n (%) Death from relapse/progression, n (%)	1 (0,7)
Смерть от токсичности терапии в рецидиве, n (%) Death from therapy toxicity in relapse, n (%)	1 (0,7)
Живы после рецидива, n (%) Alive, after relapse, n (%)	22 (15,1)
Медиана наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	57,6 (0,1–153,6)
Медиана наблюдения за выжившими (диапазон), мес Median follow-up of survivors (range), months	58,4 (0,1–153,6)
Статус на момент последнего наблюдения (для пациентов без событий; n = 118; 100 %) Status at the time of last observation for patients without events (n = 118; 100 %)	
ПО CR	82 (69,5)
ОХЧО VGPR	31 (26,3)
ЧО PR	2 (1,7)
Неизвестен Unknown	3 (2,5)

циально значительным распространением опухоли, наличием ЖУС в виде ЭК и ДН. В этом случае диагноз был установлен на основании клинко-рентгенологических данных, включая скintiграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. В дальнейшем пациент умер от инфекционных осложнений на фоне аплазии кроветворения после первого курса ПХТ.

Часть больных (38/146; 26,0 %) получили ПХТ в первой линии, включая пациентов со 2-й (19/38), 3-й (7/38) и 4S (12/38) стадиями НБ. Медиана курсов составила 2 (диапазон 1–4). Пациенты получали ПХТ преимущественно за счет наличия ЖУС (36/38) — у большинства больных (28/38) была выявлена компрессия спинного мозга. ПХТ за счет больших размеров первичной опухоли получили 4/38 пациента, при этом выполнение инициального радикального хирургического вмешательства было невозможно и могло привести к высокому риску осложнений. Еще у 4/38 больных отмечалась клиника ДН за счет массивных размеров опухоли, им также была проведена ПХТ. Двое из 38 больных получили ПХТ инициально из-за неправильного определения стадии и группы риска в региональном центре, в дальнейшем в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева группа риска им была изменена на группу наблюдения, что позволило завершить ПХТ и оставить пациентов под динамическим наблюдением.

В группе пациентов, которые не получали ПХТ (108/146; 74,0 %), у 8/108 было выявлено распространение опухоли в позвоночный канал, при этом 3/8 больным было выполнено нейрохирургическое лечение как единственная опция для купирования ЭК, 5/8 — выполнена только операция на первичной экстраканальной части опухоли, в дальнейшем проводилось динамическое наблюдение. У 1 пациента 3 месяцев со 2-й стадией НБ по INSS отмечалась клиника ДН, что потребовало проведения резекции опухоли с макроскопически остаточным компонентом. Данный пациент погиб от интраоперационных осложнений (брадикардия, остановка сердечной деятельности).

У 19/146 (13,0 %) детей был установлен паранеопластический синдром — синдром опсоклонус-миоклонус (6/19 — 1-я стадия по INSS, 13/19 — 2-я стадия). В этой группе у 4/19 (21,1 %) больных развились локальный рецидив/прогрессия.

Медиана наблюдения за всеми пациентами, включенными в исследование, составила 57,6 мес (разброс 0,1–153,6 мес). На момент анализа данных живы 140/146 (95,9 %) пациентов, 6/146 (4,1 %) больных умерли. Причиной летального исхода в 4/6 случаях являлись осложнения от проводимой терапии первой линии. У всех пациентов отмечалось наличие ЖУС на момент постановки диагноза (у 3/4 — ЭК и у 1/4 — ДН, обусловленная большими размерами опухоли). У 2 пациентов установлена 4S стадия заболевания, и у 2 — 2-я стадия по INSS. Двое из 6 пациентов умерли после развития рецидива основного заболевания. Один пациент с комбинированной прогрессией НБ с метастатическим поражением костей

скелета умер от рефрактерного течения заболевания (2-й метастатический рецидив) через 10 мес от достижения ПО на терапии второй линии. Второй больной раннего возраста (9 месяцев) с локальной прогрессией заболевания умер от осложнений терапии второй линии (хирургическое лечение и 1 курс ПХТ по схеме N4) в связи с тяжелым течением инфекционного процесса. Таким образом, непосредственно от рефрактерного течения НБ умер только 1 пациент.

Пятилетняя БСВ у пациентов с медиастинальной НБ составила $79,1 \pm 4,0$ %, наиболее высокие показатели отмечены у больных с 1-й стадией ($90,0 \pm 6,0$ %), наиболее низкие — в группе больных с 3-й стадией ($62,0 \pm 17,0$ %, при этом статистической разницы выявлено не было ($p = 0,1932$)). Пятилетняя ОВ для всех групп больных, включенных в исследование, составила $95,0 \pm 2,1$ %. Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессии (КЧР) НБ составила $18,7 \pm 3,5$ %, а летального исхода (КЧС) — $2,8 \pm 1,4$ % (рис. 1 и 2).

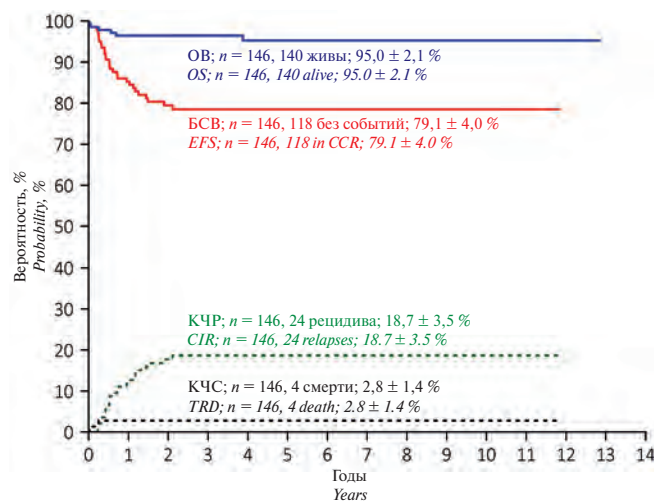


Рис 1. БСВ, ОВ, КЧР и КЧС от осложнений терапии первой линии для пациентов с НБ группы низкого риска с инициальной локализацией опухоли в заднем средостении

Fig. 1. Event-free (EFS) and overall (OS) survival, cumulative incidence of relapse (CIR), and cumulative incidence of treatment related death in first-line therapy (TRD) for patients with low-risk NB with initial tumor localization in the posterior mediastinum

Медиана времени от постановки первичного диагноза до развития рецидива/прогрессии составила 7,8 мес (диапазон 3,0–25,3 мес). В данной группе отмечалось преобладание лиц женского пола. Соотношение мальчики:девочки составило 1:2. У 18/24 (75,0 %) пациентов рецидив/прогрессия носили локальный характер, у 5/24 (20,8 %) — комбинированный, у 1/24 (4,2 %) — метастатический. У большинства пациентов (18/24; 75,0 %) рецидив заболевания был обнаружен при проведении планового контрольного обследования при выполнении визуализационных методов исследования (КТ/МРТ), в 2 (8,3 %) случаях поводом для проведения дообследования и выявления рецидива заболевания послужило повышение уровня НСЕ (оба пациента были с метастатической формой прогрессии). У 4 (16,7 %) больных появление

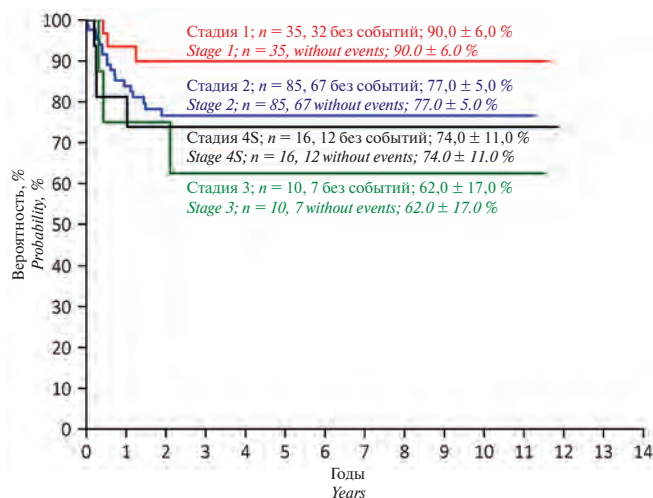


Рис 2. БСВ у пациентов с НБ группы низкого риска с инициальной локализацией опухоли в заднем средостении в зависимости от стадии заболевания

Fig. 2. EFS for patients with low-risk neuroblastoma with initial tumor localization in the posterior mediastinum, depending on the stage of the disease

клинических симптомов, таких как повышение температуры, боли в костях, появление пальпируемого образования и кашель, послужило обоснованием для проведения дообследования и выявления рецидива заболевания. В этой группе у 2/4 больных были выявлены метастазы на момент диагностики рецидива заболевания.

Наиболее часто рецидив/прогрессия встречались у пациентов с инициально 2-й стадией НБ по INSS (16/24; 66,7 %). На долю пациентов с 1-й и 3-й стадиями пришлось по 12,5 % (по 3 пациента). Наименьшее количество рецидивов отмечалось в группе пациентов с 4S стадией (2/24; 8,3 %).

У 18/24 (75,0 %) пациентов с рецидивом НБ инициально гистологически был верифицирован низкодифференцированный подтип. При анализе молекулярно-генетического профиля у 1/24 пациента выявлен дисбаланс 1p, у 2/24 – дисбаланс 11q (данные инициального исследования).

При локальном характере рецидива/прогрессии (18/24; 75,0 %) инициально у большинства пациентов (12/18) была установлена 2-я стадия по INSS с медианой возраста при постановке первичного диагноза 21,7 мес (диапазон 0,5–132,5 мес). Двое пациентов в этой группе инициально были с 4S стадией НБ. Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива составила 8,4 мес (диапазон 3,0–25,3 мес).

Метастатический рецидив/прогрессия (поражение костей скелета) был выявлен только у 1/24 (4,2 %) больного через 14 мес от первичного диагноза. Инициально пациенту старшего возраста (64 мес) была установлена 1-я стадия по INSS, гистологически верифицирована низкодифференцированная НБ. При цитогенетическом исследовании (FISH) выявлен дисбаланс 1p и 11q (данные инициального исследования).

Таблица 2. Анализ характера рецидивов и подходов к терапии у пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении

Table 2. Analysis of the type of relapse and treatment approaches of patients with low-risk mediastinal NB

Параметр Parameter	Значение Value
Рецидив, n (%): Relapse, n (%):	24 (100)
локальный local	18 (75,0)
комбинированный combined	5 (20,8)
метастатический metastatic	1 (4,2)
Медиана времени от постановки диагноза до развития рецидива (диапазон), мес Median time from diagnosis to relapse (range), months	7,8 (3,0–25,3)
Медиана времени от развития рецидива/прогрессии до даты последнего наблюдения/смерти (диапазон), мес Median time from relapse/progression to date of last observation/death (range), months	42,0 (2,0–140,0)
Метод выявления рецидива: Method of relapse detection:	
жалобы/клинические симптомы complaints/clinical symptoms	4 (16,7)
контрольное обследование (КТ/МРТ) routine follow-up (CT/MRI)	18 (75,0)
повышение онкомаркеров increase of tumor markers	2 (8,4)
Терапия рецидива, n (%): Relapse therapy, n (%):	
группа наблюдения (ПХТ, медиана курсов – 2, диапазон – 1–4) low-risk group (CTH, median of courses – 2, range – 1–4)	7 (29,2)
группа промежуточного риска intermediate risk group	5 (20,8)
группа высокого риска high-risk group	5 (20,8)
только хирургическое лечение surgical treatment only	7 (29,2)
Статус на момент последнего наблюдения, n (%): Status at the time of last observation, n (%):	24 (100)
ПО CR	5 (20,8)
ОХЧО VGPR	8 (33,2)
ЧО PR	4 (16,7)
в процессе второй линии терапии during the second-line therapy	1 (4,2)
в процессе последующих линий терапии* during the following lines of therapy*	3 (12,5)
смерть от прогрессии** death from progression**	1 (4,2)
смерть от осложнений терапии death from treatment complications	1 (4,2)
жив с неизвестным статусом по заболеванию alive, with unknown disease status	1 (4,2)

Примечание. * – у 4/24 (16,7 %) пациентов отмечалось развитие прогрессии/рецидива в процессе второй линии терапии. Трое детей на данный момент получают последующие линии терапии: 1 пациент достиг ПО, 1 – ОХЧО, статус на момент наблюдения 1 пациента неизвестен; ** – 1 пациент умер от второго метастатического рецидива заболевания после ПО на терапию второй линии.

Note. * – 4/24 (16.7 %) patients developed progression/relapse during the second line of therapy. Three children are currently receiving follow-up lines of therapy, 1 patient has reached CR, 1 – VGPR, the status of one patient is unknown; ** – 1 patient died from a second metastatic recurrence of the disease after a CR to second-line therapy. CT – computer tomography; MRI – magnetic resonance imaging.

Комбинированный рецидив/прогрессия были установлены у 5/24 (20,8 %) пациентов. В большинстве (4/5) случаев в данной группе метастатическое поражение обнаружено в костях скелета. Помимо костей скелета у 1 пациента также был поражен костный мозг и у 1 — плевры, у 1 больного было изолированное поражение легких и плевры. У большинства пациентов изначально была установлена 2-я стадия (4/5; 80,0 %), у 1/5 (20,0 %) — 3-я. У 1 пациента при цитогенетическом исследовании обнаружен дисбаланс 11q, у остальных неблагоприятные цитогенетические маркеры обнаружены не были (данные инициального исследования). У всех пациентов в данной группе при первичной диагностике была верифицирована низкодифференцированная НБ. Медиана возраста при постановке первичного диагноза в группе пациентов с комбинированным рецидивом составила 17,7 мес (диапазон 0,7–54,8 мес). Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива составила 5,1 мес (диапазон 3,8–22,7 мес).

Пациентам с рецидивом/прогрессией НБ в 15/24 (62,5 %) случаях было выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование методами MLPA ($n = 15$) и NGS ($n = 9$) при подготовке работы к публикации. Материалом для исследования служила ткань опухоли на момент диагностики ($n = 14$) и в рецидиве заболевания ($n = 1$). Результаты представлены в табл. 3.

У 14/15 (93,3 %) пациентов методом MLPA были выявлены различные сегментарные и количественные хромосомные аномалии. Медиана количества аберраций, выявленных у одного пациента, составила 3 (разброс 0–6).

Наиболее часто выявлялось увеличение числа копий участков хромосом, не достигающее порога амплификации (gain): длинного плеча 17-й хромосомы (gain 17q) у 11/15 (73,3 %) пациентов, короткого плеча 2-й хромосомы (gain 2p) у 8/15 (53,3 %): содержащие гены *MYCN* и *ALK* — 3/8, только *ALK* — 3, только *MYCN* — 1. Амплификации гена *MYCN* не было выявлено ни в одном случае.

Наиболее часто выявлялись делеции короткого плеча 3-й хромосомы (3p) — 6/15 (40,0 %), длинного плеча 11-й хромосомы (11q) — 5/15 (33,3 %), делеции длинного плеча 4-й хромосомы (4q) — 4/15 (26,7 %). Прогностически значимая делеция короткого плеча 1-й хромосомы (1p) была выявлена только у 1/15 (6,7 %) пациента.

Количественные хромосомные аберрации (моносомия, трисомия) были выявлены у 3/15 (20 %) пациентов и во всех случаях сочетались с сегментарными хромосомными аномалиями.

Примечательно, что многие делеции 1p и 11q, обнаруженные методом MLPA, не выявлялись методом FISH. В данной когорте из 15 пациентов методом FISH дисбаланс 1p и 11q был обнаружен только у 1 пациента. В последующем при проведении MLPA у данного пациента были выявлены делеция 1q и моносомия 11.

Методом NGS у 6/9 (66,7 %) пациентов были выявлены онкогенные варианты в различных генах (*ALK* — у 2 пациентов, *NFI* — у 1, *TP53* — у 1, *BRAF* — у 1, *POLE* — у 1, *BRCA1* — у 1). У 1 пациента в ткани опухоли выявлено 2 варианта (*POLE* и *NFI*).

Большинству больных (17/24; 70,8 %) в рецидиве/прогрессии заболевания проводилась химиотерапия, объем которой зависел от возраста на момент развития неблагоприятного события и характера рецидива. Терапия в рецидиве заболевания представлена на рис. 3.

Из 24 пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания в 18 случаях рецидив носил локальный характер. Дети младшего возраста ($n = 7$) получали терапию второй линии в рамках группы низкого риска по протоколу GPOH-NB2004 (курсы N4, медиана курсов ПХТ — 2 (диапазон 1–4)). Трое пациентов получили химиотерапию второй линии совместно с проведением хирургического этапа лечения. Четверым пациентам операция не проводилась. Пациенты старшего возраста получали терапию для группы промежуточного риска ($n = 3$). Одному пациенту подросткового возраста, принимая во внимание потенциально неблагоприятное течение заболевания у лиц старшего возраста, была проведена терапия для группы высокого риска. Семерым пациентам с локальным рецидивом в качестве терапии второй линии был выполнен только хирургический этап лечения: в 1 случае удалось выполнить макроскопически радикальную операцию, 6 пациентам проведено хирургическое лечение в объеме циторедукции с сохранением макроскопически остаточного компонента. У 2 пациентов была верифицирована ганглионейробластома, в связи с чем проведение химиотерапии у них было нецелесообразным. Интересным наблюдением в нашем исследовании стало выявление феномена «дозревания» у 3/24 (12,5 %) пациентов с локальной прогрессией (увеличение остаточного компонента первичной опухоли более 25 %). При выполнении гистологического исследования при повторной операции в рецидиве у 3 пациентов была выявлена ганглионейрома, что не требовало проведения последующей химиотерапии.

Применение химиотерапии во второй линии у 1 пациента из данной группы неизвестно, пациент жив. Семнадцать из 18 пациентов с локальным рецидивом живы, 14/18 достигли хорошего ответа на терапию второй линии: 4/18 — ПО, 7/18 — ОХЧО, 3/18 — ЧО. Один пациент на момент анализа данных не завершил терапию второй линии. У 1 пациента в процессе терапии второй линии отмечалось развитие второй локальной прогрессии. На данный момент ребенок получил третью линию терапии с достижением ОХЧО. Один пациент умер от инфекционных осложнений на фоне проведения специфической терапии.

Из 5 пациентов с комбинированным рецидивом/прогрессией 2 получили терапию для группы промежуточного риска (дети в возрасте до 12 месяцев). Пациентам старшего возраста ($n = 3$) была проведена

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (начало)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (beginning)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 1	2	32,8	Нет данных No data	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	14,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (1 курс) CTH: observation group (1 course)	ПО, жив CR, alive
№ 2	4S	5,9	Норма/ norm/ norm	del 1q21.1–1q44, del 3p22.1–3p25, del 11q22.1–11q23.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN), gain 17q12–17q25, del 4q13.2–4q35.2	TP53 (NM_001276760.1) c.682C>T, p.R228W (AF ~8 %)	12,2	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически радикальная Surgery only: macroscopic radical	ПО, жив CR, alive
№ 3	1	0,5	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	5,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ПО, жив CR, alive
№ 4	2	29,2	Норма/ norm/ norm	gain 17q12–17q25, del 4q13.2–4q32.1, трисомия 12/trisomy 12	Исследование не проводилось Study was not conducted	17,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (4 курса) CTH: observation group (4 courses)	ПО, жив CR, alive
№ 5	3	2,7	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,7	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (1 курс) CTH: observation group (1 course)	Смерть от инфекционных осложнений Death from infection
№ 6	3	4,6	Норма/ norm/ norm	del 1p36.33, del 4p15.31–4p16.3, gain 2p23.2 (ALK), gain 17q11.1–17q25	Исследование не проводилось Study was not conducted	5,1	Плановое обследование Routine examination	Комбинированный Combined	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ЧО, жив PR, alive
№ 7	2	8,8	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	7,2	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ОХЧО, жив VGPR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализирующей опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (продолжение)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (continuation)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 8	2	54,8	Норма/ дисбаланс Norm/ imbalance	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	6,2	Повышение уровней онкомаркеров Increase of tumor markers	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Вторая метастатическая прогрессия (кости, костный мозг), смерть от прогрессии Second metastatic progression (bones, bone marrow), death due to progression
№ 9	2	4,6	Норма/ норма Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	11,4	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, «дозревание», жив VGPR, maturation, alive
№ 10	3	8,3	Норма/ норма Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	25,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ЧО, «дозревание», жив PR, maturation, alive
№ 11	4S	12,6	Норма/ норма Norm/ norm	gain 2p24.3–2p25 (MYCN – normal), gain 17q11–17q25, gain 12q15	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ЧО, жив PR, alive
№ 12	2	21,5	Норма/ норма Norm/ norm	del1q42.12, gain 2p23.2 (ALK), gain 17q	BRAF (NM_004333.6), c.1789_1790 delCTinsTC, p.L597S (AF ~18 %)	8,5	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, «дозревание», жив VGPR, maturation, alive
№ 13	2	17,7	Норма/ норма Norm/ norm	del3p21.31–3p25, del14q22.1–14q32.12, gain 17q21.2–17q25	NF1 (NM_001042492.2) c.2951G>, p.G984E (AF ~11 %) POLE (NM_006231.3) c.6136G>A, p.G2046R (AF ~13 %)	22,7	Клинические жалобы Clinical complaints	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Второй метастатический рецидив (кости), в процессе терапии третьей линии, ПО, жив Second metastatic relapse (bones), during third-line therapy, CR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализирующей опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (продолжение)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (continuation)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 14	2	6,8	Норма/ norma Norm/ norm	gain 2p24.3 (MYCN), gain 17q, del 4q13.2–14q32.1	ALK (NM_004304.5) c.3824G>A, p.R1275Q (AF ~25 %)	3,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (4 курса) CTH: observation group (4 courses)	Второй локальный рецидив, терапия для группы промежуточного риска завершена, ОХЧО, жив Second local relapse, intermediate risk group therapy completed, VGPR, alive
№ 15	2	44,8	Норма/ norma Norm/ norm	del 11q22–23, моносомия 1 и 3/ monosomy 1 and 3, del 4q27–35, del 11q22–23	Нет вариантов No variants	4,8	Повышение уровней онкомаркеров Increase of tumor markers	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 16	2	40,9	Норма/ norma Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	8,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic Residual Нет данных о ПХТ No data about CHT	Статус по опухоли неизвестен, жив The tumor status is unknown, alive
№ 17	2	33,9	Норма/ norma Norm/ norm	del 3p21, del 4p16, gain 4q, gain 2p11–23 (ALK)	Нет вариантов No variants	13,4	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 18	2	63,9	Норма/ дисбаланс Norm/ imbalance	del 1q21.1–1q44, del 4q13.2–4q35.2, gain 17q11–17q25, моносомия 3 и 11/ monosomy 3 and 11, trisomy 7/ trisomy 7, del 1q21.1–1q44, del 4q13.2–4q35.2, gain 17q11–17q25	BRCA1 (NM_007294.4) c.4676-2A>G (AF ~5 %)	14,9	Клинические жалобы Clinical complaints	Метастатический Metastatic	Операция: биопсия метастазов Surgery: biopsy of metastasis ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Второй метастатический рецидив (центральная нервная система), в процессе терапии третьей линии, ПО, жив Second metastatic relapse (central nervous system), during third-line therapy, CR, alive
№ 19	2	29,2	Норма/ norma Norm/ norm	Норма Norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	17,7	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ЧО, жив PR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализованной опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (окончание)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (end)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 20	2	46,6	Норма/ norma/ norm	del11q23.2, gain 17q11.1–17q25	Исследование не проводилось Study was not conducted	6,3	Клинические жалобы Clinical complaints	Локальный Local	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 21	1	132,5	Норма/ norma/ norm	del 3p22.1–3p24.1, del11q22.1–11q22.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN, DDX1), gain 17q, del9p21.3–9p24.1	ALK (NM_004304.5) с.3824G>A, p.R1275Q (AF ~47 %)	6,2	Клинические жалобы Clinical complaints	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	В процессе терапии второй линии, жив During second-line therapy, alive
№ 22	2	23,9	Норма/ norma/ norm	del3p12.3–3p21.31, del11q22.3–11q23.3, del4p15.31–4p16.3, del9p13.3–9p21.3, del14q22.1–14q32.12	Нет вариантов No variants	8,6	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточная Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 23	2	23,8	Норма/ нет данных Norm/no data	del3p22.1–3p24.1, del11q22.1–11q22.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN, DDX1), gain 17q, del9p21.3–9p24.1	Исследование не проводилось Study was not conducted	4,8	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 24	2	0,66	Норма/ нет данных Norm/no data	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,8	Плановое обследование Routine examination	Комбинированный Combined	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ПО, жив CR, alive

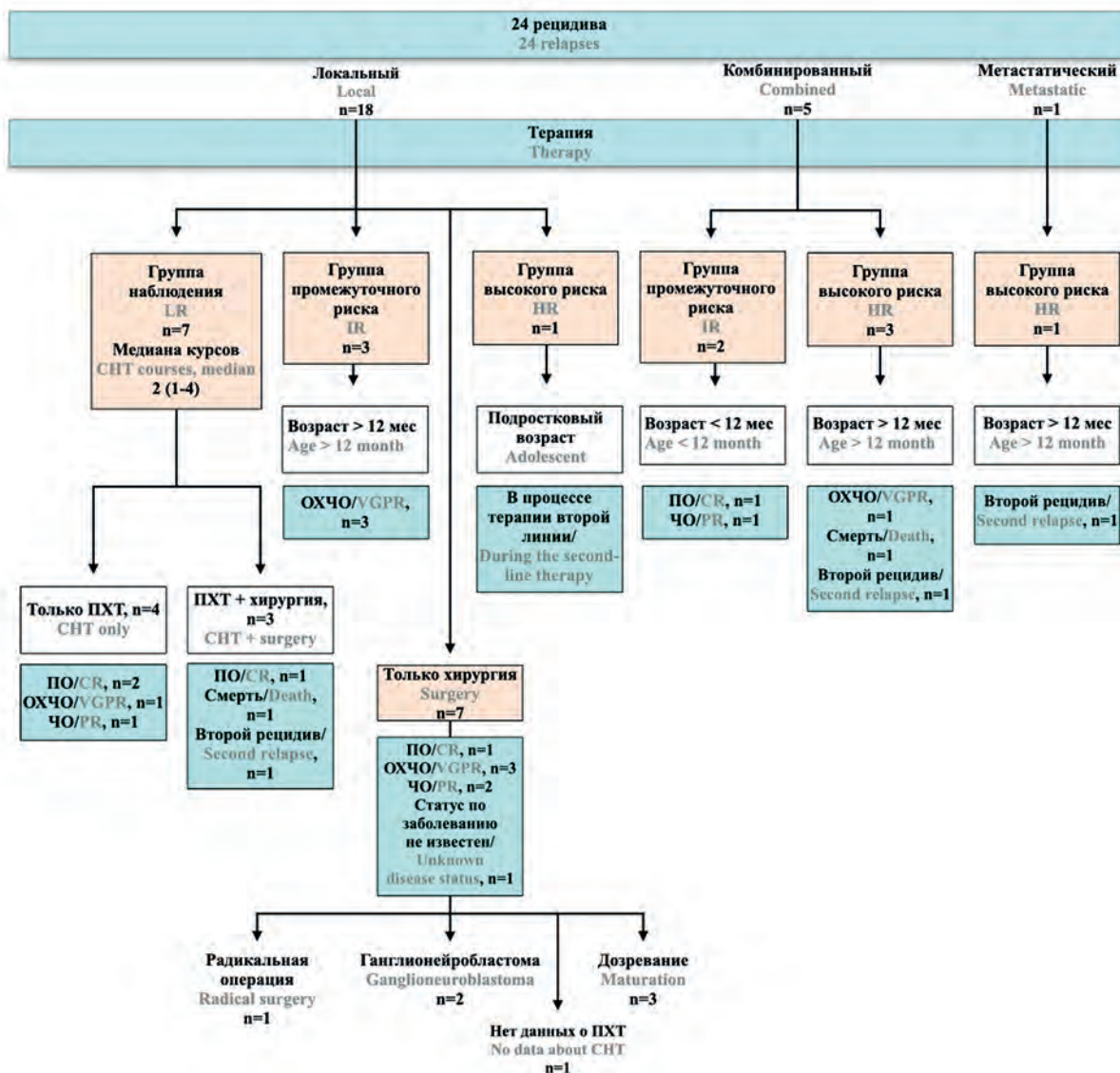


Рис 3. Терапия второй линии в зависимости от характера рецидива

Fig. 3. Second-line therapy depending on the type of relapse. LR – low risk, IR – intermediate risk, HR – high risk

терапия для группы высокого риска. Трое из 5 пациентов успешно завершили терапию второй линии (ПО – 1/5, ОХЧО – 1/5, ЧО – 1/5). У 1 пациента в процессе терапии второй линии развилась вторая (метастатическая) прогрессия. В настоящий момент ребенок получает последующую линию терапии. Один пациент умер от неуклонного прогрессирования заболевания.

Пациенту с метастатическим рецидивом также проводилась терапия для группы высокого риска. Это был ребенок старше 5 лет на момент первичной постановки диагноза, у которого после завершения терапии второй линии был констатирован второй метастатический рецидив. На данный момент пациент успешно получает терапию третьей линии с достижением ПО.

Таким образом, в группе пациентов с рецидивом заболевания живы 22/24 (91,7 %). Один больной умер от рефрактерного течения НБ после нескольких линий терапии и 1 – от инфекционных осложнений на фоне химиотерапии.

Медиана времени от развития рецидива/прогрессии до даты последнего наблюдения/смерти соста-

вила 42,0 мес (диапазон 2,0–140,0 мес). Пятилетняя выживаемость после развития рецидива составила $89 \pm 8\%$ (рис. 4).

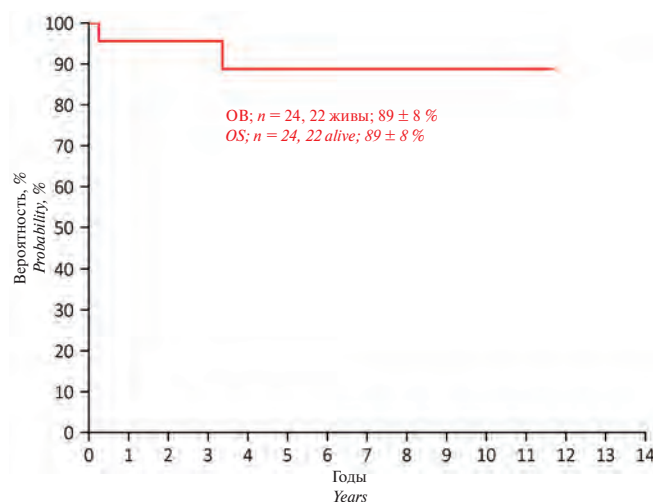


Рис 4. ОВ после рецидива пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении

Fig. 4. OS after relapse of patients with low-risk mediastinal NB

Обсуждение

Локализация первичной опухоли в заднем средостении у пациентов с НБ встречается в 16 % случаев и характеризуется более благоприятным прогнозом [12]. К. W. Sung и соавт. в своем исследовании показали, что 5-летняя ОВ у пациентов с экстраабдоминальными локализациями НБ была выше, чем у пациентов с абдоминальными опухолями ($94,4 \pm 10,6$ % против $69,4 \pm 9,4$ %; $p = 0,026$), что указывает на благоприятный исход для больных, у которых опухоль локализуется в заднем средостении [13]. Наша работа была сосредоточена на описании 146 случаев медиастинальной НБ группы наблюдения с анализом подходов к терапии первой линии, особенностей диагностики и характера рецидивов заболевания и оценке отдаленного прогноза.

На долю пациентов с НБ и локализацией первичной опухоли в заднем средостении из группы низкого риска, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, пришлось 21,6 % всех других локализаций, что согласуется с литературными данными [14]. Все пациенты были стратифицированы в группу наблюдения согласно критериям модифицированного протокола GPOH-NB2004 и получали единообразную терапию. На данный момент это самая крупная проанализированная когорта больных группы наблюдения (низкого риска) с анализом характера развития рецидива заболевания и исходов лечения на территории Российской Федерации [8, 15, 16].

Данная подгруппа больных характеризуется большей частотой встречаемости ЭК [17]. В нашем исследовании у 36/146 (24,7 %) пациентов было выявлено распространение опухоли в позвоночный канал, большинство из них по этому поводу получали ПХТ, у части больных было проведено только нейрохирургическое лечение.

Только четверть пациентов в нашем исследовании получали ПХТ в первой линии за счет наличия ЖУС. У большинства больных было выполнено только хирургическое удаление первичной опухоли преимущественно в объеме циторедукции с сохранением макроскопически остаточного компонента (87/146; 59,6 %), что тем не менее не привело к значимому ухудшению показателей выживаемости.

Неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессии заболевания были выявлены в 16,4 % случаев, преимущественно при проведении контрольной визуализации (КТ/МРТ), что подчеркивает важность выполнения рекомендованного алгоритма динамического наблюдения. Только у 2 пациентов прогрессия/рецидив заболевания были заподозрены на основании повышения онкомаркеров. Это подтверждает, что уровень лактатдегидрогеназы в крови, метаболитов катехоламинов в моче, а также уровень НСЕ могут являться ранними предикторами рецидива НБ, но данные маркеры не обладают высокой чувствительностью, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования для констатации реци-

дива [18]. Кроме этого, появление клинических жалоб может послужить обоснованием для выполнения обследования в более ранние сроки. Таким образом, информирование родителей пациентов о возможных симптомах рецидива заболевания является важной задачей врача — детского онколога.

В большинстве случаев (75,0 %) рецидив носил локальный характер. Также необходимо учитывать характерный для НБ феномен «дозревания» [19], в связи с чем при возможности должно быть выполнено повторное хирургическое вмешательство в целях получения материала для гистологического исследования и оценки гистологического варианта опухоли.

В целом, несмотря на развитие рецидива/прогрессии заболевания, ОВ у пациентов с НБ группы наблюдения остается достаточно высокой. Дальнейшая тактика ведения определяется возрастом пациента на момент выявления рецидива/прогрессии и распространенностью процесса. В нашем исследовании большинство пациентов получили ПХТ в качестве терапии второй линии с одинаковым распределением по группам риска. Необходимо отметить, что в 29,2 % случаев было выполнено только повторное хирургическое лечение.

Показатели выживаемости после развития рецидива/прогрессии заболевания оставались достаточно высокими. Основной причиной смерти в нашем исследовании были осложнения проводимой терапии, что, с одной стороны, подчеркивает сложность ведения пациентов с медиастинальной НБ, с другой — необходимость определения как четких показаний для проведения химиотерапии, так и объема хирургического вмешательства в группе наблюдения. При наличии ЖУС пациенты должны получать специализированную помощь в лечебных учреждениях, обладающих всеми необходимыми терапевтическими опциями, включая опытную хирургическую бригаду и реанимационную поддержку.

В настоящее время продолжают дискуссии о выработке оптимальных критериев стратификации пациентов с НБ на группы риска. Такие факторы, как возраст, стадия заболевания по INRGSS, гистологический подвариант, ploидность и молекулярно-генетические характеристики опухоли, ложатся в основу стратификации больных на подгруппы [20]. В отчете европейской группы SIOPEN указано, что у пациентов старше 18 месяцев делеция 1p является фактором риска рецидива с локализованной НБ, но не влияет на ОВ, тогда как делеция 11q неблагоприятно влияет как на ОВ, так и на БСВ [21].

В нашем исследовании методом MLPA в ткани опухоли пациентов с рецидивом/прогрессией НБ средостения в 93,3 % случаев выявлены множественные хромосомные aberrации, в том числе и в хромосомных локусах, значимых для стратификации на группы риска, таких как 1p, которые не были выявлены методом FISH. Наиболее часто выявлялись gain 17q и gain 2p (содержащий в составе aberrации участки генов MYCN и ALK), прогностическая значимость

которых описана для отдельных групп пациентов [22]. В ходе NGS у пациентов с рецидивом/прогрессией НБ средостения также часто выявлялись различные онкогенные варианты (66,7 %), в том числе и описанные как прогностически значимые (варианты в компонентах путей RAS/RAF/MEK и p53).

Всесторонняя оценка генетического профиля опухоли позволяет получить более полную картину и детальнее оценить биологию НБ. В литературе широко обсуждается роль сегментарных хромосомных aberrаций как прогностически значимых в отдельных группах пациентов с НБ, в особенности без амплификации гена *MYCN* [20–25]. Несмотря на отсутствие группы сравнения в нашем исследовании, с учетом литературных данных полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие сегментарных хромосомных aberrаций определяет более агрессивную биологию опухоли, склонную к развитию рецидива/прогрессии заболевания, и у пациентов с медиастинальной НБ. Таким образом, в перспективе генетические исследования, вероятнее всего, могут помочь выделить пул пациентов с НБ, нуждающихся в более тщательном наблюдении и/или коррекции терапевтических режимов. Кроме того, выявление aberrаций в гене *ALK* может послужить основанием для рассмотрения возможности проведения молекулярно-направленной терапии в случае развития неблагоприятного события.

Опираясь на наши данные, наиболее частым неблагоприятным событием у пациентов с НБ группы низкого риска являлось развитие локального рецидива/прогрессии. С учетом того, что чаще всего рецидив/прогрессия были выявлены во время планового обследования, необходимо сделать акцент на важности своевременного проведения лаборатор-

ных и рентгенологических методов исследования пациентам, оставленным под динамическим наблюдением.

Выводы

Течение заболевания у пациентов с НБ группы низкого риска и локализацией опухоли в заднем средостении характеризуется благоприятным прогнозом с низким риском развития рецидива/прогрессии преимущественно за счет локального компонента, и в большинстве случаев они могут быть излечены с применением только хирургического лечения или ограниченного количества курсов химиотерапии. В то же время у ряда больных возможно развитие метастатической прогрессии, которая требует проведения интенсивной терапии, включая высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Углубленное молекулярно-генетическое исследование опухоли в дебюте заболевания позволит более точно стратифицировать больных на группы риска по развитию рецидива/прогрессии. Выполнение алгоритма динамического обследования пациентов группы низкого риска на этапе катамнестического наблюдения помогает выявить неблагоприятное событие и своевременно начать специфическую терапию. При локальном увеличении остаточного компонента первичной опухоли должен быть исключен феномен «дозревания», характерный для НБ. В то же время при лечении пациентов с НБ группы низкого риска и локализацией опухоли в заднем средостении отмечается высокий процент летальности от осложнений терапии, что подчеркивает необходимость тщательного обоснования показаний для проведения ПХТ или расширенных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spix C., Pastore G., Sankila R., A Stiller C., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;20316. doi:10.1038/nrc1014.
- Mora J., Gerald W.L. The origin of neuroblastic tumors: clues for future therapeutics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4(3):293–302. doi: 10.1586/14737159.4.3.293.
- Kieuhua T.V., Matthy K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero B., Ambros P.F., Nakagawara A., Miniati D., Wheeler K., Pearson A.D.J., Cohn S.L., DuBois S.G. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3169–76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthy K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
- De Bernardi B., Gerrard M., Boni L., Rubie H., Canete A., Di Cataldo A., Castel V., de Lacerda A.F., Ladenstein R., Ruud E., Brichard B., Couturier J., Ellershaw C., Munzer C., Bruzzi P., Michon J., Pearson A.D.J. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1034–40. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5877.
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2017. (In Russ.)].
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Castleberry R.P., D'Angio G., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Freeman A.I. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1874–81. doi: 10.1200/JCO.1988.6.12.1874.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Krug B., Leuschner I., Schmidt M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol*. 2020;31.3:422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, survival, and treatment of localized and metastatic neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- Sung K.W., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Seo Y.L., Kim J., Lee S.K. Neuroblastoma originating from extra-abdominal sites: association with favorable clinical and biological features. *J Korean Med Sci*. 2009;24(3):461–7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.461.
- De Bernardi B., Mosseri V., Rubie H., Castel V., Foot A., Ladenstein R., Laureys G., Beck-Popovic M., De Lacerda A.F., Pearson A.D.J., De Kraker J., Ambros P.F., De Rycke Y., Conte M., Bruzzi P., Michon J. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1027–33. doi: 10.1038/sj.bjc.6604640.
- Муфтахова Г.М. Эффективность лечения нейробластомы у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Muftakhova G.M. Effectiveness of neuroblastoma treatment in infants. Abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2015. (In Russ.)].
- Михайлова Е.А. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2024. [Mikhailova E.A. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2024. (In Russ.)].
- Sorrentino S., Ash S., Haupt R., Plantaz D., Schiff I., Hero B., Simon T., Kachanov D., Shamanskaya T., Kraal K., Littooij A., Wiecek A., Balwier W., Laureys G., Trager C., Sertorio F., Erminio G., Fragola M., Beck Popovic M., De Bernardi B., Trahair T. Presenting features of neuroblastoma with spinal canal invasion. A prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Europe – Neuroblastoma (SIOPEN). *Front. Pediatr*. 2022;10:1023498. doi: 10.3389/fped.2022.1023498.
- Simon T., Hero B., Hunneman D.H., Berthold F. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2003;39(13):1899–903. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00376-9.
- Бабаханова С.Б., Качанов Д.Ю., Щербаков А.П., Рошин В.Ю., Друй А.Е., Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(4):133–42. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142. [Babakhanova S.B., Kachanov D.Yu., Shcherbakov A.P., Roshchin V.Yu., Druy A.E., Likar Yu.N., Shamanskaya T.V. Ganglioneuroma as a phenomenon of neuroblastoma maturation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020;19(4):133–42. (In Russ.)].
- Tolbert V.P., Matthy K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):195–209. doi: 10.1007/s00441-018-2821-2.
- Attiyeh E.F., London W.B., Mosse Y.P., Wang Q., Winter C., Khazi D., McGrady P.W., Seeger R.C., Thomas Look A., Shimada H., Brodeur G.M., Cohn S.L., Matthy K.K., Maris J.M.; Children's Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2243–53. doi: 10.1056/NEJMoa052399.
- Geng J., Wang X., Zhao L., Zhang J., Niu H. Segmental chromosome aberrations as a prognostic factor of neuroblastoma: a meta-analysis and systematic review. *Transl Pediatr*. 2024;13(10):1789–98. doi: 10.21037/tp-24-200.
- Juan Ribelles A., Barberá S., Yañez Y., Gargallo P., Segura V., Juan B., Noguera R., Piqueras M., Fornés-Ferrer V., Font de Mora J., Cañete A., Castel V. Clinical features of neuroblastoma with 11q deletion: an increase in relapse probabilities in localized and 4S stages. *Sci Rep*. 2019;9(1):13806. doi: 10.1038/s41598-019-50327-5.
- Schleiermacher G., Michon J., Ribeiro A., Pierron G., Mosseri V., Rubie H., Munzer C., Bénard J., Auger N., Combaret V., Janoueix-Lerosey I., Pearson A., Tweddle D.A., Bown N., Gerrard M., Wheeler K., Noguera R., Villamon E., Cañete A., Castel V., Marques B., de Lacerda A., Tonini G.P., Mazzocco K., Defferrari R., de Bernardi B., di Cataldo A., van Roy N., Brichard B., Ladenstein R., Ambros I., Ambros P., Beiske K., Delattre O., Couturier J. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer*. 2011;105(12):1940–8. doi: 10.1038/bjc.2011.472.
- Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M., Haber M., Khan J., Nakagawara A., Schleiermacher G., Speleman F., Spitz R., London W.B., Cohn S.L., Pearson A.D.J., Maris J.M. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1471–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6605014.

Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев

Е.А. Ковалева¹, Н.В. Матинян^{1,2}, Т.Л. Ушакова^{1,3}, Ю.А. Кюн¹, И.В. Погребняков¹

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

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

Контактные данные: Екатерина Анатольевна Ковалева mel_amory@mail.ru

Введение. Ретинобластома (РБ) — самая распространенная первичная внутриглазная опухоль детского возраста. Одним из самых эффективных способов таргетного подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли является селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ). В мировой литературе не найдено ни одного исследования, в котором была бы представлена детальная оценка этого метода лечения интраокулярной РБ у младенцев до 6 месяцев.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность СИАХТ для лечения младенцев в возрасте до 6 месяцев с диагнозом интраокулярной РБ.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включающее 19 младенцев (63 сеансов СИАХТ), у которых была диагностирована одно- или двусторонняя интраокулярная РБ в возрасте до 6 месяцев и проведена первичная или вторичная СИАХТ в период с декабря 2017 г. по ноябрь 2020 г.

Результаты. Основные результаты включали частоту технического успеха проведения СИАХТ, показатели выживаемости и нежелательные явления. Возрастная группа до 6 месяцев представлена 19 пациентами, в 4 случаях отмечена семейная форма РБ. Число мальчиков — 5 (26,3 %), девочек — 14 (73,7 %), возраст пациентов — от 0,5 до 5 месяцев (медиана 3 (2; 5) мес), средний вес — 7,13 кг (медиана 7,25 (5; 9) кг). СИАХТ подверглись 26 пораженных глаз у 19 пациентов, у 10 (52,6 %) детей (13 пораженных глаз) она проведена первично. Из 9 (47,4 %) предлеченных пациентов (13 пораженных глаз) перед СИАХТ в 5 случаях (8 пораженных глаз) проведена только системная химиотерапия (ХТ). Двум из 9 пациентов кроме ХТ проведено дополнительное локальное лечение (3 пораженных глаза). Двум из 9 пациентов выполнено только локальное лечение (2 пораженных глаза). Катетеризация была успешной во всех (100 %) случаях (63 процедуры). Дополнительное лечение после СИАХТ с органосохраняющей целью потребовалось в 20 из 26 случаев. Не отмечено ни одного случая использования дистанционной лучевой терапии до и после СИАХТ. Вторичная двусторонняя энуклеация выполнена 1 пациенту в связи с осложнениями после брахитерапии. Среди ранних системных осложнений следует выделить кардиореспираторные нарушения, которые наблюдались при 23 (36,5 %) сеансах СИАХТ; а среди отдаленных глазных осложнений в 2 (7,7 %) случаях зафиксирована хориоретинальная дистрофия (распространение на 3 квадранта сетчатки и более). Не было зарегистрировано ни одного случая инсульта, неврологических нарушений, экстраокулярного роста опухоли и метастазирования. У 3 из 19 пациентов диагностирована пинеобластома как метакхронное проявление трилатеральной РБ. Сроки от первичной диагностики двусторонней РБ до возникновения пинеобластомы у этих пациентов составили 2 года 11 мес, 4 года 11 мес и 2 года 8 мес. У 1 пациента с семейной двусторонней РБ выявлена вторая опухоль — инциденталомы подкорковых узлов головного мозга справа — через 5 лет 6 мес от первичной диагностики РБ. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила $87,4 \pm 8,4$ %. Причиной смерти 2 пациентов стала прогрессия метакхронной трилатеральной РБ. Общая 5-летняя органная (глазная) выживаемость составила $91,6 \pm 5,7$ %.

Выводы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что СИАХТ, как первичная, так и вторичная, эффективна и достаточно безопасна для лечения распространенной РБ у младенцев в возрасте до 6 месяцев. Однако возможные осложнения, связанные как с селективной интраартериальной катетеризацией, так и с введением химиопрепаратов, нельзя игнорировать, они требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: интраокулярная ретинобластома, селективная интраартериальная химиотерапия, младенцы младше 6 месяцев, осложнения селективной интраартериальной химиотерапии, мелфалан

Для цитирования: Ковалева Е.А., Матинян Н.В., Ушакова Т.Л., Кюн Ю.А., Погребняков И.В. Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):39–46.

Информация об авторах

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>, SPIN-код: 7122-7508, AuthorID: 1095035

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Ю.А. Кюн: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6005-9499>

И.В. Погребняков: к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению НИИ экспериментальной и клинической радиологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i.pogr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-код: 2533-4861

Вклад авторов

Е.А. Ковалева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи

Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова, И.В. Погребняков: концепция и дизайн исследования, научное и клиническое руководство

Ю.А. Кюн: сбор и обработка данных

Selective intra-arterial chemotherapy in infants with intraocular retinoblastoma aged up to 6 months

E.A. Kovaleva¹, N.V. Matinyan^{1,2}, T.L. Ushakova^{1,3}, Yu.A. Kyun¹, I.V. Pogrebnyakov¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Retinoblastoma (RB) is the most common primary intraocular tumor in childhood. One of the most effective ways of targeted drug delivery directly to the tumor is selective intra-arterial chemotherapy (SIAC). No studies have been found in the world literature that would conduct a detailed assessment of this method of treating intraocular RB in infants under 6 months.

Objective — to evaluate the safety and efficacy of SIAC for the treatment of infants under 6 months of age diagnosed with intraocular RB.

Materials and methods. A single-center, retrospective cohort study was conducted, which included 19 infants (63 sessions of SIAC) who were diagnosed with unilateral or bilateral intraocular RB at the age of up to 6 months and underwent primary or secondary SIAC from December 2017 to November 2020.

Results. The main results included the technical success rate of SIAC, survival rates and adverse events. The age group up to 6 months is represented by 19 patients, in 4 cases with a familial form of RB. The number of boys was 5 (26.3 %), girls — 14 (73.7 %), aged from 0.5 to 5 months (median 3 (2; 5) months), the average weight was 7.13 (median 7.25 (5; 9) kg). 26 affected eyes in 19 patients underwent SIAC. SIAC was performed primarily in 10 (52.6%) of 19 patients (13 affected eyes). Out of 9 (47.4 %) pretreated patients (13 affected eyes), before SIAC, in 5 cases (8 affected eyes) only systemic chemotherapy (CT) was performed. In 2 of 9 patients, in addition to CT, additional local treatment of 3 affected eyes was performed. 2 of 9 patients underwent only local treatment of 2 affected eyes. Catheterization was successful in 100 % of procedures (n = 63). Indications for additional treatment after SIAC with organ-preserving goal were required in 20 of 26 cases. There were no cases of using external beam radiotherapy before and after SIAC. Secondary bilateral enucleation was performed in one patient due to complications after brachytherapy. Among the early systemic complications, cardiorespiratory disorders should be noted, which were observed during 23 (36.5 %) SIAC sessions; and among the remote ocular complications, 2 cases (7.7 %) — chorioretinal dystrophy (spread to 3 or more retinal quadrants). There were no cases of stroke, neurological disorders, extraocular tumor growth and metastasis. In 3 of 19 patients, pineoblastoma was diagnosed as a metronomic manifestation of trilateral RB. The time from the initial diagnosis of bilateral RB to the occurrence of pineoblastoma in these patients was 2 years 11 months, 4 years 11 months and 2 years 8 months. In 1 patient with familial bilateral RB, a second tumor was detected — an incidentoma of the basal ganglia of the brain on the right after 5 years 6 months from the initial diagnosis of RB. The overall five-year survival rate of patients was 87.4 ± 8.4 %. The cause of death of 2 patients was progression of metachronous trilateral RB. The overall five-year organ (eye) survival was 91.6 ± 5.7 %.

Conclusions. The results of our study indicate that SIAC, both primary and secondary, is effective and safe enough for the treatment of disseminated RB in infants under 6 months of age. However, possible complications associated with both selective intra-arterial catheterization and CT administration cannot be ignored and require further study.

Key words: intraocular retinoblastoma, selective intra-arterial chemotherapy, infants under 6 months of age, complications of selective intra-arterial chemotherapy, melphalan

For citation: Kovaleva E.A., Matinyan N.V., Ushakova T.L., Kyun Yu.A., Pogrebnyakov I.V. Selective intra-arterial chemotherapy in infants with intraocular retinoblastoma aged up to 6 months. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):39–46.

Information about the authors

E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology-Resuscitation and Intensive Care of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>, SPIN-code: 7122-7508, AuthorID: 1095035

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation and Intensive Care 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 Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher at the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

Yu.A. Kyun: Ophthalmologist, Outpatient Department, of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6005-9499>

I.V. Pogrebnyakov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Department of Interventional Radiology, Physician in X-ray endovascular diagnostics and treatment, Research Institute of Experimental and Clinical Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.pogr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-code: 2533-4861

Authors' contributions

E.A. Kovaleva: study concept and design, data collection and processing, writing the text of the article

N.V. Matinyan, T.L. Ushakova, I.V. Pogrebnyakov: study concept and design, scientific and clinical leadership

Yu.A. Kyun: data collection and processing

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

Ретинобластома (РБ) — это жизнеугрожающая внутриглазная злокачественная опухоль сетчатки, которая возникает в результате злокачественной трансформации эмбриональной ретины у 1:15 000 новорожденных. Она составляет 2 % среди всех злокачественных новообразований у детей и 90–95 % в структуре злокачественных образований глаз.

Средний возраст диагностики внутриглазной РБ составляет 18 месяцев: 12 месяцев для двустороннего заболевания и 24 месяца для одностороннего. Однако благодаря повышению уровня осведомленности как родителей, так и врачей многим детям диагноз ставится до 3-месячного возраста [1, 2].

В прошлом запущенные опухоли часто требовали дистанционной лучевой терапии, согласно литературным данным, показатели эффективности данного метода лечения были хорошими [2]. Однако кроме деформации лица возникали вторичные радиоиндуцированные злокачественные опухоли в зоне облучения с наибольшей частотой встречаемости у детей, получавших лучевую терапию в первый год жизни [3].

В 1996 г. в мировую практику был внедрен протокол неoadъювантной химиотерапии (ХТ), позволивший резко расширить показания к органосохраняющему лечению и в большинстве случаев отказаться от проведения дистанционной лучевой терапии [4, 5].

В настоящее время широко внедрены методы локальной доставки химиопрепаратов к опухоли, повышающие их биодоступность, с одной стороны, и снижающие системную токсичность — с другой. К ним относятся селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) и интравитреальная ХТ (ИВХТ) [6].

СИАХТ как метод лечения детей с интраокулярной РБ благодаря своей эффективности признан мировыми офтальмоонкологическими сообществами и является стандартом современной концепции лечения. Вместе с тем применение данного вида лечения может привести к осложнениям, возникающим как в ходе самой процедуры СИАХТ, так и во время анестезиологического сопровождения. Побочные проявления могут носить как системный характер, влияющий на ход самой процедуры, так и локальный, связанный с внутриглазными изменениями. Системные проявления миелосупрессии могут возникать в основном после процедур с поочередным введением 2 или 3 химиотерапевтических агентов. Также могут возникнуть осложнения, связанные с пункцией бедренной артерии (паховая гематома, окклюзия бедренной артерии с последующей острой ишемией конечности), нарушения внутримозгового кровообращения

(инсульт, судороги, неврологические расстройства). К локальным осложнениям относятся транзиторный отек век, артериит лобной области, птоз века, птоз и девиация глазного яблока, некроз мягких тканей [7].

Существенной особенностью проведения СИАХТ является необходимость многократной установки катетера в бедренную артерию и катетеризации глазной артерии. Бедренная артерия является наиболее предпочтительным местом доступа для катетеризации. Однако у младенцев в возрасте до 6 месяцев бедренная артерия лишь немного больше, чем катетеры. Катетеризация может оказаться неудачной или привести к осложнениям. Поэтому вопрос о том, является ли бедренная артерия младенцев в возрасте до 6 месяцев проблемой при проведении СИАХТ, остается открытым [8]. За исключением нескольких сообщений [8, 9] об отдельных случаях или небольших сериях случаев, включающих СИАХТ, проведенных у младенцев в возрасте < 3 месяцев, ни одно исследование не проводило детальной оценки этого метода лечения распространенной РБ у детей до 6 месяцев. В нашем Центре было проведено ретроспективное исследование, целью которого была оценка безопасности и эффективности СИАХТ в качестве первичного или вторичного метода лечения младенцев с интраокулярной РБ в возрасте до 6 месяцев.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с включением 19 пациентов в возрасте до 6 месяцев, у которых была диагностирована одно- или двусторонняя интраокулярная РБ. Всем пациентам проведена СИАХТ в качестве первичной или вторичной терапии в период с декабря 2017 г. по ноябрь 2020 г. на базе НИИ детской онкологии и гематологии и НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Выполнение СИАХТ осуществлялось в рентгеноперационной в условиях общей комбинированной анестезии, всего проведено 63 процедуры. Во всех случаях была применена микрокатетерная техника. На первом этапе выполнялась пункция бедренной артерии по Сельдингеру с установкой интродьюсера 4F, далее проводились катетеризация внутренней сонной артерии со стороны поражения и каротидная ангиография для определения сосудистой анатомии: степени извитости внутренней сонной артерии, места отхождения глазной артерии, наличия или отсутствия контрастирования сетчатки.

Оценивались наличие контрастирования глазного яблока, источники кровоснабжения. При адекватном контрастировании глазного яблока принималось решение о катетеризации глазной артерии с помощью микрокатетерной техники. После катетеризации глазной артерии выполнялась селективная ангиография (рис. 1). При контрастировании сетчатки проводилась регионарная химиоинфузия через перфузор (стандартно: 20 мл раствора мелфалана со скоростью 1 мл/1 мин) [10].

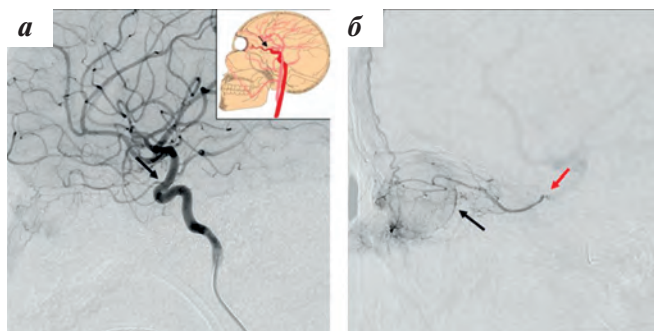


Рис. 1. Диагностическая ангиография при проведении СИАХТ с применением микрокатетерной технологии: а — внутренняя каротидография, левая боковая проекция внутренней сонной артерии: типичное отхождение левой глазной артерии (стрелка); б — селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка): контрастирование мелких ретинальных артерий и сетчатки глаза (черная стрелка) [10]

Fig. 1. Diagnostic angiography for performing selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) using microcatheter technology: a — internal carotidography, left lateral view, internal carotid artery: typical origin of the left ophthalmic artery (arrow); б — selective catheterization of the ophthalmic artery with a microcatheter (red arrow): contrast enhancement of small retinal arteries and the retina (black arrow) [10]

Особенностью процедуры СИАХТ являлся расчет доз химиопрепаратов. Дозы мелфалана рассчитывались в зависимости от возраста и составляли от 3 до 5 мг при первичной СИАХТ. При вторичной СИАХТ в рамках бридж-терапии после системной ХТ дозы мелфалана составляли от 5 до 7,5 мг/м². При рефрактерных и рецидивных РБ проводились повторные курсы СИАХТ мелфаланом с топотеканом. Доза мелфалана составляла 5 мг, а топотекана — 0,5 мг.

Динамическое наблюдение включало полное клинико-инструментальное офтальмологическое обследование через 4 нед после проведения курса СИАХТ. Эффективность введения химиопрепарата в каждой группе оценивалась на основе анализа данных офтальмоскопии, ультразвукового исследования, снимков на цифровой широкоугольной ретинальной камере RetCam. В случае неудачи лечения в нашем исследовании принималось решение о необходимости проведения повторной СИАХТ, ИВХТ, второй линии системной ХТ или энуклеации глаза [11]. Оценивались ранние и отдаленные глазные, внеглазные и системные осложнения СИАХТ. Особое внимание было уделено кардиореспираторным нарушениям, которые определялись как возникновение аритмии,

десатурации, бронхоспазма, гемодинамической нестабильности, гипоксемии, падение дыхательного объема, нарастание давления на вдохе, длительность тригеминокардиального рефлекса, доза использованного раствора адреналина. Оценивались 5-летняя общая и органная (глазная) выживаемость пациентов, а также выявление в ходе катамнестического наблюдения таких нежелательных явлений, как метастазирование, вторые опухоли, метакронная трилатеральная РБ.

Результаты

В исследование включены 19 пациентов в возрасте от 0,5 до 5 месяцев (медиана 3 (2; 5) мес). Мальчиков было 5 (26,3 %), девочек — 14 (73,7 %). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 59,7 мес (44,1; 76,3) (от 4,9 до 91,4 мес), средний вес — 7,13 кг (медиана 7,25 (5; 9) кг).

Двадцать шесть пораженных глаз у 19 пациентов подверглись СИАХТ. По групповой принадлежности в соответствии с Международной классификацией в 19 (73,1 %) пораженных глазах выявлена РБ группы В (рис. 2), в 4 (15,4 %) — РБ группы С, в 1 (3,8 %) — РБ группы D (рис. 3), и у 1 пациента на 3-й неделе жизни была диагностирована двусторонняя РБ группы А (семейная форма), СИАХТ проведена сначала в связи с интраокулярным прогрессированием в левом глазу в возрасте 1,5 месяца и через 5 мес в связи с прогрессированием в правом глазу. Десятерым (52,6 %) из 19 пациентов (13 пораженных глаз) СИАХТ проведена первично, при этом у 1 (3,7 %) ребенка первичное проведение СИАХТ сочеталось с ИВХТ. Девятерым (47,4 %) пациентам (13 пораженных глаз) до СИАХТ проводилось лечение, которое включало в себя только системную ХТ в 5 случаях, ХТ в комбинации с локальными методами лечения в 2 случаях (3 пораженных глаза), и только локальные методы лечения применялись у 2 пациентов. Были проведены от 1 до 5 сеансов СИАХТ на 1 глаз (рис. 4), общее количество — 63, в условиях общей комбинированной анестезии среднее количество процедур составило $2,43 \pm 1,14$ (медиана 2 (1; 5)). Катетеризация при проведении СИАХТ была успешной в 100 % процедур. В 62 (98,4 %) случаях применялась микрокатетерная техника с суперселективной катетеризацией с помощью микрокатетера глазной артерии, и в 1 (1,6 %) случае химиоинфузия осуществлялась через переднюю менингеальную артерию.

Ранние осложнения СИАХТ:

- 1) глазные: преходящий птоз века в 2 случаях, преходящий отек периорбитальных тканей в 1 случае;
- 2) внеглазные: гематома паховой области (локализация пункции бедренной артерии) в 1 случае;
- 3) системные: кардиореспираторные нарушения наблюдались при 23 (36,5 %) сеансах СИАХТ.

Наиболее частым кардиореспираторным событием было снижение дыхательного объема, наблюдавшееся при 23 сеансах СИАХТ, также регистрировались гемодинамическая нестабильность и гипоксемия (табл. 1).

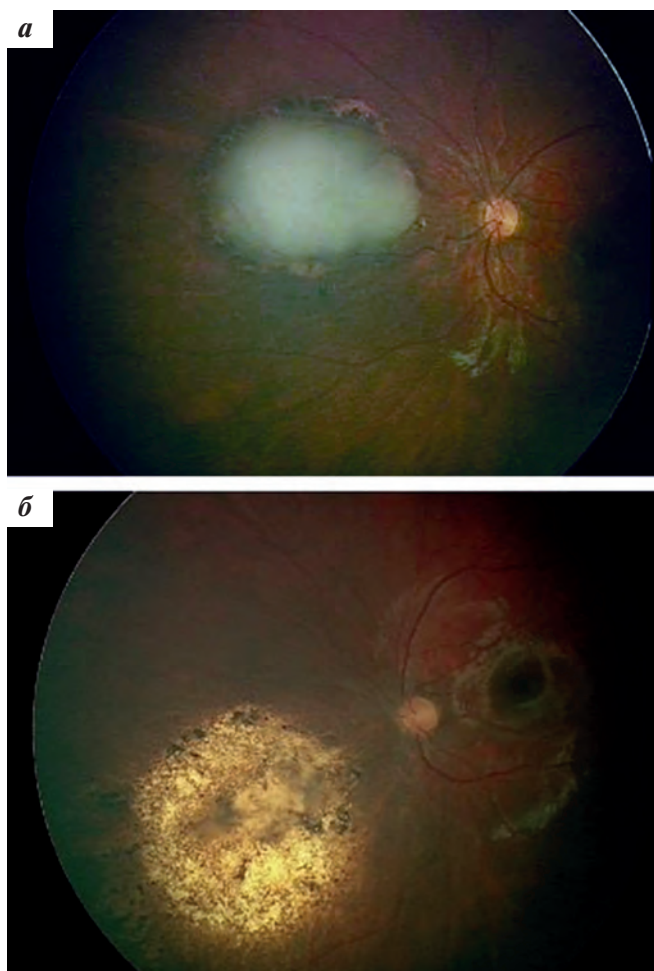


Рис. 2. Пример эффективности лечения РБ группы В (личный архив авторов): а — до лечения; б — после лечения, полная кальцинация очага, без признаков активной опухоли

Fig. 2. An example of the effectiveness of treatment of group B retinoblastoma (RB) (authors' personal archive): а — before treatment; б — after treatment, complete calcification of the lesion, without signs of an active tumor

Отдаленные осложнения СИАХТ:

- 1) глазные: хориоретинальная дистрофия (3 квадранта глазного дна и более) в 2 случаях;
- 2) системные: гематологическая токсичность III–IV степени в 1 случае.

Показания для дополнительного лечения после СИАХТ с органосохраняющей целью наблюдались в 20 (76,9 %) из 26 случаев. Не отмечено ни одного случая использования дистанционной лучевой терапии до и после СИАХТ. Вторичная двусторонняя энуклеация выполнена 1 пациенту в связи с осложнениями после брахитерапии (гемофтальм, вторичная глаукома). Не было зарегистрировано ни одного случая инсульта, неврологических нарушений, экстраокулярного роста опухоли и метастазирования. У 3 из 19 пациентов диагностирована пинеобластома как метасиндромное проявление трилатеральной РБ. Сроки от первичной диагностики двусторонней РБ до обнаружения пинеобластомы составили 2 года 11 мес, 4 года 11 мес и 2 года 8 мес. У 1 пациента с семейной двусторонней РБ выявлена вторая опухоль — инциденталомой подкорковых узлов головного мозга справа — через 5 лет 6 мес от первичной диагностики РБ.

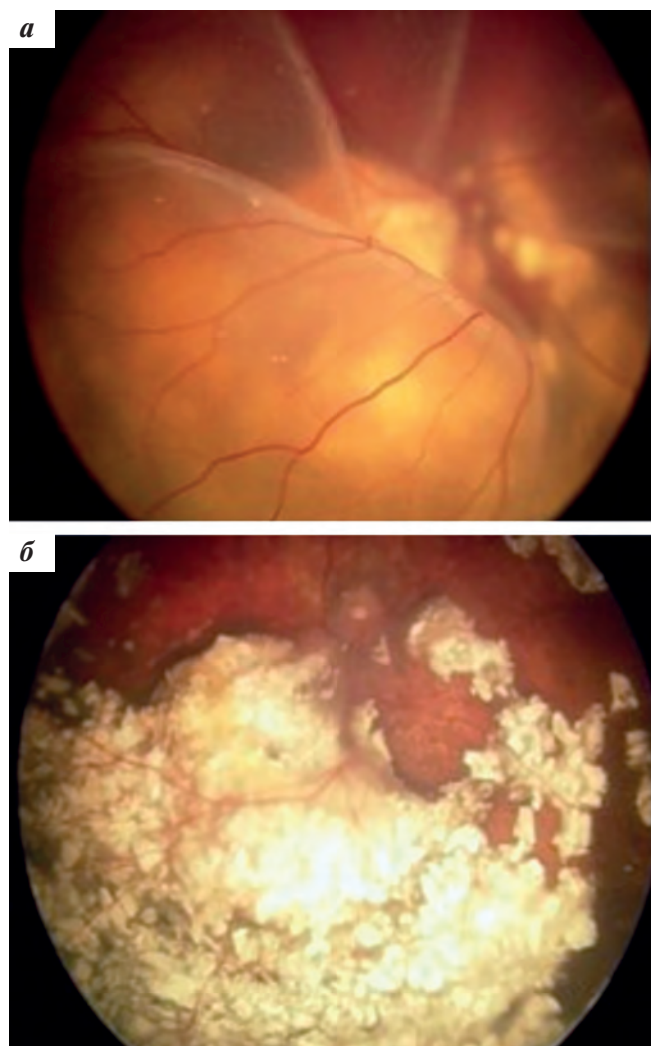


Рис. 3. Пример эффективности комбинированного лечения (4 VEC + 2 СИАХТ) РБ группы D и противорецидивного лечения локальной химиотерапией (личный архив авторов): а — до лечения, тотальная складчатая отслойка сетчатки, под сетчаткой наблюдается большой опухолевый очаг; б — после лечения, полная кальцинация очага, локальная отслойка сетчатки, без признаков активной опухоли

Fig. 3. An example of the effectiveness of combined treatment (4 VEC + 2 SIAC) with group D RB and anti-relapse treatment with local chemotherapy (authors' personal archive): а — before treatment, total folded retinal detachment, a large tumor lesion under the retina; б — after treatment, complete calcification of the lesion, local retinal detachment, without signs of an active tumor

Количество пролеченных глаз (n = 26) в зависимости от объема проведенного лечения (от 1 до 5 сеансов СИАХТ)
The number of treated eyes (n = 26) depending on the volume of treatment performed (from 1 to 5 sessions of SIAC)

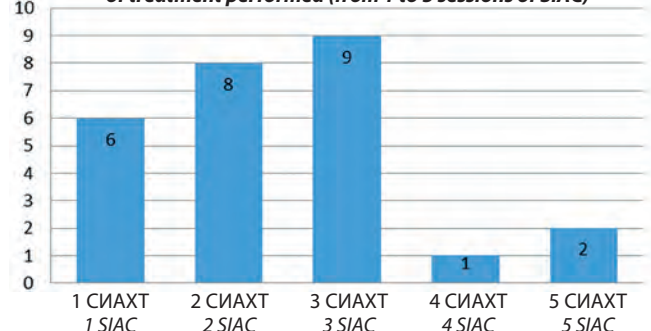


Рис. 4. Объем проведенного лечения (СИАХТ)

Fig. 4. Volume of treatment performed (SIAC)

Таблица 1. Клинические проявления кардиореспираторных нарушений
Table 1. Clinical manifestations of cardiorespiratory disorders

Кардиореспираторное нарушение <i>Cardiorespiratory disorders</i>	n (%)
Бронхоспазм, снижение дыхательного объема <i>Bronchospasm, decreased respiratory volume</i>	23 (100)
Артериальная гипотония <i>Arterial hypotension</i>	4 (17,4)
Десатурация <i>Desaturation</i>	6 (26)

Общая выживаемость пациентов ($n = 19$) с медианой времени наблюдения 59,7 мес (44,1; 76,3) (от 4,9 до 91,4 мес) представлена на рис. 5.

Однолетняя выживаемость пациентов составила 100 %, 3-летняя — $94,1 \pm 5,7$ % и 5-летняя — $87,4 \pm 8,4$ %. Причиной смерти 2 пациентов стала прогрессия метастатической трилатеральной РБ.

Сохранено 24 из 26 глаз. Одно-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100 %, $91,6 \pm 5,7$ % и $91,6 \pm 5,7$ % соответственно, что представлено на рис. 6.

Обсуждение

В последние годы многие специализированные центры по всему миру стали применять СИАХТ, и теперь данный метод считается безопасным и эффективным при лечении распространенной интраокулярной РБ, но требует подготовленной и профессиональной команды интервенционных хирургов и анестезиологов-реаниматологов [12, 13]. Однако имеется мало сообщений относительно результатов СИАХТ в качестве терапии РБ у младенцев в возрасте до 6 месяцев [14].

Учитывая данные нашего исследования, можно сделать вывод, что СИАХТ, как первичная, так и вторичная, является эффективным методом лечения интраокулярной РБ у младенцев в возрасте до 6 месяцев с техническим успехом 100 % и общей 5-летней органной (глазной) выживаемостью $91,6 \pm 5,7$ %. Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов преобладала РБ с характеристиками группы В (73,1 %) — это отдельно лежащие образования, ограниченные сетчаткой, с наличием опухоли-ассоциированной субретинальной жидкости менее чем в 3 мм от основания образования, без субретинального опухолевого обсеменения. Большинство глаз были пролечены без необходимости энуклеации или дистанционной лучевой терапии, ни у одного пациента не было инсульта, неврологических нарушений, экстраокулярного роста опухоли и метастазирования. Следует отметить улучшение качества катamnестического наблюдения со строгим соблюдением тайминга в выполнении магнитно-резонансной томографии, благодаря чему были выявлены 3 случая пинеобластомы и 1 случай второй опухоли центральной нервной системы у детей с первично диагностированной двусторонней интраокулярной РБ.

СИАХТ — это инвазивная методика, требующая многократных пункций бедренной артерии и катете-



Рис. 5. Кривая выживаемости Каплана—Майера при применении СИАХТ в качестве первичного или вторичного метода лечения у пациентов с диагностированной интраокулярной РБ в возрасте до 6 месяцев ($n = 19$)

Fig. 5. Kaplan—Meier survival curve for the use of SIAC as a primary or secondary treatment in patients diagnosed with intraocular retinoblastoma aged up to 6 months ($n = 19$)



Рис. 6. Кривая органной (глазной) выживаемости Каплана—Майера при применении СИАХТ в качестве первичного или вторичного метода лечения у 19 пациентов (26 глаз) с диагностированной интраокулярной РБ в возрасте до 6 месяцев

Fig. 6. Kaplan—Meier organ (eye) survival curve for the use of SIAC as a primary or secondary treatment method in 19 patients (26 eyes) diagnosed with intraocular retinoblastoma aged up to 6 months

ризации глазной артерии. Эта методика сложна и требует от врача опыта в интервенционной радиологии или эндоваскулярной нейрохирургии, а также уверенного выполнения канюляции головного мозга у детей раннего возраста или младенцев [14]. У новорожденных и младенцев, артерии которых лишь немного больше, чем используемые катетеры, катетеризация может быть неудачной или привести к фатальным осложнениям из-за потенциального риска повреждения мелких артерий, таких как артериальный тромбоз или диссекция стенки артерии [15].

В проведенном исследовании технический успех при СИАХТ составил 100 %, что подтверждается данными других авторов [8, 16, 17].

Нами проанализированы непосредственные и отдаленные осложнения СИАХТ в сравнении с зарубежным опытом, что представлено в табл. 2.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что СИАХТ, как первичная, так и вто-

ричная, эффективна и достаточно безопасна для лечения интраокулярной РБ у младенцев в возрасте до 6 месяцев. Однако возможные осложнения, связанные как с селективной интраартериальной катетеризацией, так и с введением химиопрепаратов, нельзя игнорировать, они требуют дальнейшего изучения.

Таблица 2. Сводка системных осложнений СИАХТ, выявленных в нашем исследовании, в сравнении со сходными зарегистрированными событиями в международных исследованиях вне зависимости от возраста пациентов в период с 2014 по 2020 г.

Table 2. Summary of systemic complications of SIAC identified in our study in comparison with similar reported events in international studies, regardless of the age of patients in the period from 2014 to 2020

Осложнение Complication	Исследование Study	n (%)
Кардиореспираторное событие Cardiorespiratory disease	Wang et al. (2018)	7/61 (11,5) пациентов/patients
	Nghe et al. (2018)	24/115 (20,9) процедуры/procedures
	Kato et al. (2015)	78/122 (63,9) пациентов/patients
	Hahn et al. (2016)	1/12 (8,3) пациент/patient
	Munier et al. (2017)	4/25 (16) пациента/patients
	Е.А. Ковалева и соавт. (2025; представленное в данной статье) E.A. Kovaleva et al. (2025; presented in this article)	23/63 (36,5) процедуры/procedures
Миелосупрессия Myelosuppression	Wang et al. (2018)	6/61 (9,8) пациентов/patients
	Chen Q. et al. (2019)	3/39 (7,7) пациента/patients
	Chen M. et al. (2017)	10/62 (16,1) пациентов/patients
	Hua et al. (2018)	8/62 (12,9) пациентов/patients
	Е.А. Ковалева и соавт. (2025; представленное в данной статье) E.A. Kovaleva et al. (2025; presented in this article)	1/19 (5,2) пациент/patient
Гематома в паху Inguinal hematoma	Radros et al. (2018)	2/13 (15,4) пациента/patients
	Е.А. Ковалева и соавт. (2025; представленное в данной статье) E.A. Kovaleva et al. (2025; presented in this article)	1/19 (5,2) пациент/patient
Птоз Ptosis	Tuncer et al. (2016)	6/24 (25) глаз/eyes
	Ghassemi et al. (2014)	2/24 (8,3) глаза/eyes
	Chen M. et al. (2016)	1/10 (10) пациент/patient
	Abramson et al. (2016)	4/112 (3,6) глаза/eyes
	Shields et al. (2014)	10/70 (14,3) глаз/eyes
	Reddy et al. (2017)	2/9 (22,2) пациента/patients
	Quinn et al. (2019)	1/13 (7,7) пациент/patient
	Parareda et al. (2014)	1/33 (3) процедура/procedure
	Batu Oto et al. (2020)	8/30 (26,7) пациентов/patients
	Munier et al. (2017)	1/25 (4) глаз/eye
	Radros et al. (2018)	1/13 (7,7) глаз/eye
	Wang et al. (2018)	5/61 (8,2) пациентов/patients
	Е.А. Ковалева и соавт. (2025; представленное в данной статье) E.A. Kovaleva et al. (2025; presented in this article)	2/26 (7,7) глаза/eyes
Хориоретинальная атрофия Chorioretinal atrophy	Tuncer et al. (2016)	9/24 (37,5) глаз/eyes
	Ghassemi et al. (2014)	3/24 (12,5) глаза/eyes
	Batu Oto et al. (2020)	7/30 (23,3) пациентов/patients
	Stenzel et al. (2019)	3/71 (4,2) глаза/eyes
	Е.А. Ковалева и соавт. (2025; представленное в данной статье) E.A. Kovaleva et al. (2025; presented in this article)	2/26 (7,7) глаза/eyes

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wong J.R., Tucker M.A., Kleinerman R.A., Devesa S.S. Retinoblastoma incidence patterns in the US surveillance, epidemiology, and end results program. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):478–83.
- Abramson D.H., Du T.T., Beaverson K.L. (Neonatal) retinoblastoma in the first month of life. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):738–42.
- Abramson D.H., Frank C.M. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1998;105(4):573–80.
- Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия.* 2018;5(3):175–87. doi: 10.15690/onco.v5i3.1935 [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern possibilities of organ preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. *Onkopediatriya = Oncopediatrics.* 2018;5(3):175–87. (In Russ.)].
- Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. *Клиническая офтальмология.* 2003;4(1):15–9. [Brovkina A.F. Radiotherapy in treatment of tumours of organ of vision. *Klinicheskaya oftalmologiya = Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2003;4(1):15–9. (In Russ.)].
- Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study. *Ophthalmology.* 2014;121(9):1810–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.
- Интервенционная радиология в онкологии: национальное руководство в 3 т. Под ред. Б.И. Долгушина. М.: Видар-М, 2022. 783 с. [Interventional radiology in oncology: national guide. 3 vol. Ed. by B.I. Dolgushin, Moscow: Vidar-M, 2022. 783 p. (In Russ.)].
- Chen M., Zhao J., Xia J., Liu Z., Jiang H., Shen G., Li H., Jiang Y., Zhang J. Intra-arterial chemotherapy as primary therapy for retinoblastoma in infants less than 3 months of age: A series of 10 case-studies. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160873. doi: 10.1371/journal.pone.0160873. PMID: 27504917; PMCID: PMC4978489.
- Magan T., Khoo C.T., Jabbour P.M., Shields C.L. Intraarterial chemotherapy for retinoblastoma in a 2-month-old infant. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11(1):24–6.
- Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Кукушкин И.А., Погребняков И.В., Поляков В.Г., Трофимов И.А., Ушакова Т.Л. Патент РФ № 2672127. Способ селективной доставки химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей. Заявка № 2017131730 от 11.09.2017, опубл. 12.11.2018.; заявитель и патентообладатель – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. [Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kukushkin I.A., Pogrebnyakov I.V., Polyakov V.G., Trofimov I.A., Ushakova T.L. RF Patent No. 2672127. Method of selective delivery of chemicals to the retina in treatment of intraocular retinoblastoma in children. Application: No. 2017131730, 11.09.2017, date of publication: 12.11.2018; Proprietor N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
- Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydin K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intraocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(7):e644–51.
- Thampi S., Hetts S.W., Cooke D.L., Stewart P.J., Robbins E., Banerjee A., Dubois S.G., Char D., Halbach V., Matthay K. Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:981–9. doi: 10.2147/OPHT.S43398.
- Hadjistilianou T., Coriolani G., Bracco S., Gennari P., Caini M., Cerase A., Galimberti D., De Francesco S., De Luca M., Mastrangelo D. Successful treatment of macular retinoblastoma with super selective ophthalmic artery infusion of melphalan. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(1):32–8. doi: 10.3928/01913913-20131203-01.
- Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Горовцова О.В., Серов Ю.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Поляков В.Г. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018;(1):7–24. doi: 10.52485/19986173_2018_1_7. [Dolgushin B.I., Ushakova T.L., Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Gorovtsova O.V., Serov Yu.A., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Polyakov V.G. The role of selective intraarterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of the children with an intraocular retinoblastoma. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin.* 2018;1:7–24. (In Russ.)].
- Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Francis J.H., Brodie S.E., Abramson D.H. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One.* 2012;7(9):e44322. doi: 10.1371/journal.pone.0044322.
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol.* 2004;9(2):69–73.
- Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):2081–7.

Статья поступила в редакцию: 05.09.2025. Принята в печать: 23.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 05.09.2025. Accepted for publication: 23.09.2025.

Состояние системы гемостаза у пациентов с миелопролиферативным новообразованием: первичные результаты

Е.А. Серёгина^{1,2}, П.В. Краличкин¹, А.В. Богданов¹, Д.Б. Флоринский¹, А.В. Пшонкин¹, М.Д. Сысоев^{1,2},
П.А. Жарков¹, Н.С. Сметанина¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук;
Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

Контактные данные: Елена Александровна Серёгина elsereg@inbox.ru

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — это клональное Ph-негативное миелопролиферативное новообразование (МПН) с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом, а также высоким риском развития тромбозов и/или кровотечений. В отличие от взрослых, у которых на первый план выходят геморрагические и тромботические события, большинство пациентов детского возраста не имеют клинических проявлений. Однако, основываясь на полученных у взрослых данных, ЭТ и истинная полицитемия (ИП) у детей потенциально могут сопровождаться риском как тромботических, так и геморрагических осложнений. Немаловажным аспектом, влияющим на риск данных осложнений, являются изменения в системе гемостаза, которые могут быть выявлены у пациентов с ЭТ и ИП.

Цель исследования — оценка системы свертывания крови у детей с ЭТ и ИП при помощи скрининговых коагулологических тестов, агрегатометрии, интегральных тестов, значений активности и уровня антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag) и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов с диагнозом ЭТ, а также 13 пациентов с вторичным тромбоцитозом и 23 пациента с эритроцитозом. Исследовали значения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени/протромбинового индекса по Квику, тромбинового времени, расчетную концентрацию фибриногена, активность антитромбина, концентрацию D-димера, ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда, vWF:Ag, уровни тромбомодулина и эндотелина-1. Оценивали агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, ристоцетином. Выполняли тромбоэластографию, оценивали тромбоэластичность. Методом проточной цитометрии определяли количество прокоагулянтных микровезикул.

Результаты. Показатели рутинных коагулологических исследований, а также активность антитромбина III, концентрация D-димера, уровни vWF:Ag, тромбомодулина и эндотелина-1 находились в пределах референсных значений у большинства пациентов. При исследовании агрегатометрии снижение агрегации тромбоцитов с АДФ наблюдалось у 29 % пациентов с ЭТ, с коллагеном — у 37 % и с ристоцетином — у 47 %. Выявлена статистически значимая корреляция между снижением агрегационной способности тромбоцитов и ростом их количества в крови ($p < 0,05$). Повышение агрегации с АДФ и коллагеном наблюдалось у 11 и 18 % пациентов соответственно, что, в свою очередь, может указывать на тенденцию к потенциальным протромботическим и микроциркуляторным нарушениям у пациентов с ЭТ. Приобретенный синдром Виллебранда наблюдался у 54 % пациентов. Корреляционный анализ показал, что при экстремальном тромбоцитозе (количество тромбоцитов $> 1500 \times 10^9/\text{л}$) у всех пациентов с ЭТ наблюдался приобретенный синдром Виллебранда. Кроме того, у пациентов с экстремальным тромбоцитозом отмечено увеличение таких параметров тромбоэластографии, как угол α и максимальная амплитуда, а также скоростей роста сгустка в тесте тромбоэластичности. Проведенный корреляционный анализ показал значимые зависимости параметров тромбоэластографии и теста тромбоэластичности как от количества тромбоцитов, так и от количества прокоагулянтных микровезикул ($p < 0,05$).

Заключение. Несмотря на полиморфность клинико-лабораторных проявлений ЭТ у детей, выявлена тесная взаимосвязь между повышением количества тромбоцитов и изменением их агрегационной функции, а также в ряде случаев — показателей интегральных тестов оценки свертывающей системы крови. У всех пациентов с геморрагическими проявлениями отмечались лабораторные признаки приобретенного синдрома Виллебранда.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, эссенциальная тромбоцитемия, эритроцитоз, тромбоцитоз, свертывание крови, дети, гемостаз, микровезикулы, интегральные тесты гемостаза, агрегация тромбоцитов

Для цитирования: Серёгина Е.А., П.В. Краличкин, А.В. Богданов, Д.Б. Флоринский, А.В. Пшонкин, Сысоев М.Д., Жарков П.А., Сметанина Н.С., Новичкова Г.А. Состояние системы гемостаза у пациентов с миелопролиферативным новообразованием: первичные результаты. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):47–55.

Информация об авторах

Е.А. Серёгина: к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов клеточного гемостаза ЦТП ФХФ РАН, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearchID: A-7499-2014

П.В. Краличкин, врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

А.В. Богданов: аспирант, врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

Д.Б. Флоринский: к.м.н. врач-гематолог стационара кратковременного лечения и консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.florinskiy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

А.В. Пшонкин: к.м.н., доцент ВАК, врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
М.Д. Сысоев: лаборант-исследователь лаборатории клеточной биологии и трансляционной медицины и лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, стажер-исследователь лаборатории молекулярных механизмов клеточного гемостаза ЦТП ФХФ РАН, e-mail: maksim.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0002-7186-1978>, Web of Science Research ID: NDS-4940-2025
П.А. Жарков: д.м.н., доцент ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020
Н.С. Сметанина: д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий, директор Управления по научно-аналитической работе с регионами НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataliya.smetanina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>
Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Вклад авторов

Е.А. Серёгина: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Все авторы: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

The state of the hemostasis system in patients with myeloproliferative neoplasm: primary results

E.A. Seregina^{1,2}, P.V. Kralichkin¹, A.V. Bogdanov¹, D.B. Florinsky¹, A.V. Pshonkin¹, M.D. Sysoev^{1,2}, P.A. Zharkov¹, N.S. Smetanina¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Introduction. Essential thrombocythemia (ET) is a type of clonal myeloproliferative neoplasm, which is characterized by uncontrolled proliferation of megakaryocytes. It is associated with an increased number of large and giant megakaryocytes in the bone marrow, leading to thrombocytosis and a high risk of both thrombosis and bleeding. Unlike in adults, pediatric patients with ET often do not experience any clinical manifestations of the disease. However, based on data from adult studies, it is possible that ET and polycythemia vera in children can also lead to both thrombotic and hemorrhagic complications. Changes in the hemostatic system are an important factor that can contribute to these risks.

The aim of this study was to evaluate the state of blood coagulation system in children with thrombocytosis and erythrocytosis using standard coagulation tests, aggregometry, global hemostasis assays, levels of von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) and activity and markers of endothelial dysfunction.

Materials and methods. Activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen, antithrombin III, D-dimer, vWF:Ag and activity RCo of von Willebrand factor, platelet aggregation with adenosine diphosphate (ADP), collagen, ristocetin, thromboelastography and thrombodynamics, endothelin-1 and thrombomodulin levels. The concentration of procoagulant microparticles derived from the patients' plasma was estimated by flow cytometry. 59 patients diagnosed with ET were enrolled in this study. 13 children with secondary thrombocytosis and 23 with erythrocytosis were enrolled as the control groups.

Results. The results of routine coagulation tests, as well as measurements of antithrombin III activity, D-dimer levels, vWF:Ag, thrombomodulin and endothelin-1, were within the normal range in most patients. The decrease in platelet aggregation was observed after stimulation with ADP in 29 % of patients, with collagen in 37 %, and with ristocetin in 47 %. A statistically significant correlation was found between the decrease in platelet aggregation and the increase in platelet counts. Increased aggregation was seen with ADP and collagen in only 11 and 18 % of patients, respectively, which may indicate a potential prothrombotic tendency and microcirculatory abnormalities in patients with ET.

Acquired von Willebrand syndrome was present in 54 % of patients. Analysis showed that among patients with extreme thrombocytosis ($> 1500 \times 10^9/L$), all had acquired von Willebrand disease. In addition, in patients with extreme thrombocytosis, there was an increase in parameters of thromboelastography, such as angle α and maximum amplitude, as well as clot growth rates in the thrombodynamics test. Correlation analysis showed significant dependences ($p < 0.05$) between the parameters of thromboelastography and thrombodynamics on both platelet count and number of procoagulant microvesicles.

Conclusions. Despite the differences in clinical manifestations in children with ET, a close correlation has been identified between increased platelet counts and changes in their aggregation function, as well as, between increased platelet counts and changes in global hemostasis assays. All patients with hemorrhagic symptoms had laboratory signs of acquired von Willebrand syndrome.

Key words: myeloproliferative neoplasm, essential thrombocythemia, erythrocytosis, thrombocytosis, blood coagulation, children, hemostasis, microparticles, global hemostasis assays, platelet aggregation

For citation: Seregina E.A., Kralichkin P.V., Bogdanov A.V., Florinsky D.B., Pshonkin A.V., Sysoev M.D., Zharkov P.A., Smetanina N.S., Novichkova G.A. The state of the hemostasis system in patients with myeloproliferative neoplasm: primary results. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):47–55.

Information about the authors

E.A. Seregina: Cand. of Sci. (Biol.), Leader Researcher at the Laboratory of Clinical Hemostasis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Junior Researcher at the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearchID: A-7499-2014

P.V. Kralichkin: Pediatric Oncologist at the Short-Term Treatment Hospital of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

A.V. Bogdanov: Graduate Student, Pediatric Oncologist at the Short-Term Treatment Hospital of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

D.B. Florinsky: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Short-Term Treatment Hospital and Outpatient Consultative Unit of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: dmitriy.florinsky@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>
A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of a Short-Term Inpatient Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
M.D. Sysoev: Laboratory Research Assistant in the Laboratory of Cell Biology and Translational Medicine and in the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, research intern in the Laboratory of Molecular Mechanisms of Cellular Hemostasis of Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science, e-mail: maksim.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0002-7186-1978>, Web of Science Research ID: NDS-4940-2025
P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Head of Laboratory of Hemostasis Pathology, Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science Researcher ID: AAP-9203-2020
N.S. Smetanina: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Professor of the Department of Hematology and Cellular Technologies, Director of the Department for Scientific and Analytical Work with Regions of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: nataliya.smetanina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>
G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of the Russia, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Authors' contributions

E.A. Seregina: data collection, analysis of scientific material, analysis of obtained data, review of publications on article topics, preparation of reference list, compilation of abstracts

All authors: article design development, 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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. /

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Введение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) представляет собой хроническое Ph-негативное миелопролиферативное новообразование (МПН), характеризующееся клональным увеличением продукции тромбоцитов. К другим проявлениям заболевания относят лейкоцитоз, спленомегалию, тромбоз, кровотечение, микроциркуляторные симптомы, зуд и риск лейкоемической или фиброзной трансформации [1–5].

Взрослые пациенты с ЭТ подвержены более высокому риску сосудистых катастроф, частота развития которых может достигать 31 % [6]. Тромбогеморрагические осложнения при данном заболевании являются проявлениями нарушений гемостатического равновесия.

Клинические проявления у детей с ЭТ, как правило, носят менее выраженный и специфический характер. При этом важно отметить, что, в отличие от взрослых, у пациентов детского возраста с МПН до сих пор отсутствуют общепризнанные критерии начала циторедуктивной терапии и шкалы оценки рисков развития тромбогеморрагических состояний, а доступные данные о характерных изменениях со стороны свертывающей системы крови представлены единичными работами [3–5]. Все это диктует необходимость проведения исследований, посвященных оценке клинико-лабораторных особенностей свертывающей системы крови у детей с ЭТ и истинной полицитемией (ИП).

Целью нашего исследования стала оценка состояния системы гемостаза у детей с ЭТ.

Материалы и методы

В моноцентровое ретроспективно-проспективное исследование включены 59 пациентов с диагнозом ЭТ (36 девочек и 23 мальчика) в возрасте от 3 до 17 лет (медиана возраста — 13 лет): 6 — с драйверной мутацией гена *CALR*, 13 — с драйверной мутацией гена *JAK2*, 1 — с драйверной мутацией гена *MPL*, у остальных пациентов драйверные мутации не обнаружены. Также в исследование были включены 13 пациентов с вторичным тромбоцитозом (11 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 2 до 16 лет (медиана возраста — 9 лет) и 23 пациента с эритроцитозом (5 девочек и 18 мальчиков) в возрасте от 5 до 17 лет (медиана возраста — 13 лет): 5 детей с семейным эритроцитозом и 18 с ИП.

Диагнозы устанавливались согласно критериям Всемирной организации здравоохранения от 2022 г. для взрослых пациентов [7].

Кровь у пациентов забиралась в пробирку Monovette 3 мл с 0,106М буфера цитрата натрия (рН 5,5) в соотношении объема крови к антикоагулянту 9:1. Кровь была обработана путем центрифугирования при 1600g в течение 15 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы и 200g в течение 10 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы. Определение значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ)/протромбинового индекса по Квику, тромбинового времени (ТВ), расчетной концентрации фибриногена, активности антитромбина III, концентрации D-димера, ристоцетин-кофакторной активности (vWF:RCo) и антигена (vWF:Ag) фак-

тора Виллебранда проводилось на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 с использованием свежей бедной тромбоцитами плазмы и реагентов HemosIL (Instrumentation laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Кроме того, свежая свободная от тромбоцитов плазма (центрифугирование при 10 000g в течение 5 мин) была использована для оценки тромбодинамики с использованием тест-системы «прибор–реагент» Регистратора тромбодинамики (ГемаКор, Россия). Часть бедной тромбоцитами плазмы была заморожена в морозильной камере при температуре -80°C для последующего выполнения исследований концентрации эндотелина-1 и тромбомодулина. Данные исследования выполнялись с помощью наборов иммуноферментного анализа (Cloud-Clone, Китай) на планшетном ридере ThermoMax Pro (Thermo Fisher Scientific, США). Микровезикулы выделялись из цитратной крови путем центрифугирования и 3-кратного отмывания в буфере с последующей оценкой их количества с помощью метода проточной цитометрии (цитометр NovoCyte Flow Cytometer, ACEA Biosciences Inc.). Определяли концентрацию всех прокоагулянтных микровезикул, пометив их флуоресцентной меткой с аннексином V. Богатая тромбоцитами плазма была использована незамедлительно после центрифугирования для оценки агрегантной способности тромбоцитов по методу Борна. Оценивали агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, ристоцетином на анализаторе агрегации Биола АЛАТ-2 (Россия) с использованием реагентов Агренам (Россия). Тромбоэластография (ТЭГ) без активации выполнялась на цельной крови с использованием анализатора TEG 5000 (Haemoscope, США).

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 0 до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЭТ, ИП, семейного эритроцитоза, вторичного тромбоцитоза;
- наличие подписанной формы добровольного информированного согласия законным представителем пациента.

Критерии исключения:

- невозможность проведения лабораторного обследования;
- отзыв добровольного информированного согласия законным представителем пациента/нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Обработка данных и статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения OrigiPro (США). Для сравнения совокупностей данных использовали U-критерий Манна–Уитни. В целях изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, применяли коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические проявления сосудистых событий отмечались у 15 (25,4 %) из 59 пациентов: у 3 — проявления геморрагического синдрома (экхимозы, носовые кровотечения в анамнезе), у 12 — микроциркуляторные нарушения (онемение конечностей, головные боли).

Результаты стандартной коагулограммы (АЧТВ, протромбиновый индекс по Квику, ТВ, концентрации фибриногена, антитромбина III, D-димера) не показали значимых различий между пациентами с ЭТ и детьми со вторичным тромбоцитозом, а также между пациентами с ЭТ и детьми с эритроцитозом и находились в пределах референсных значений в большинстве случаев (90 %).

Результаты агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристоцетином представлены на рис. 1. Из 59 пациентов с ЭТ у 16 (27 %) была снижена агрегация с АДФ, у 21 (36 %) — с коллагеном и у 27 (46 %) — с ристоцетином. Тем не менее статистически достоверных различий в параметрах агрегации тромбоцитов в исследованных группах не выявлено.

На корреляционных графиках (рис. 2) продемонстрирована статистически значимая тенденция: чем больше число тромбоцитов у пациента, тем ниже их агрегационная способность.

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий концентрации vWF:Ag между пациентами с ЭТ, вторичным тромбоцитозом и эритроцитозом (рис. 3а), при исследовании vWF:RCo было выявлено статистически достоверное снижение данного показателя в группе пациентов с ЭТ по сравнению с детьми с эритроцитозом (рис. 3б), в связи с чем дополнительно исследовали соотношение vWF:RCo/vWF:Ag в данных группах. Продemonстрировано, что у 32 пациентов с ЭТ и у 4 детей с вторичными тромбоцитозами данное соотношение составило $< 0,7$.

Выявлено, что изменение vWF:RCo у пациентов с ЭТ обратно пропорционально количеству тромбоцитов ($r = -0,55$; $p < 0,001$). У всех пациентов с количеством тромбоцитов $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось снижение vWF:RCo. Интересно также, что все пациенты с геморрагическим синдромом имели лабораторные признаки приобретенного синдрома Виллебранда.

Статистически достоверных различий между концентрациями таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как эндотелин-1 и тромбомодулин, в группах пациентов с ЭТ, реактивным тромбоцитозом и эритроцитозом получено не было. Все значения находились в пределах референсных интервалов.

Статистически достоверных различий между показателями инициации свертывания в интегральных тестах (задержка роста сгустка Ptag в тромбодинамике и время реакции R в ТЭГ) выявлено не было. Отмечены статистически значимые различия между группой пациентов с эритроцитозами и группой пациентов с ЭТ как в параметрах ТЭГ (угол α (рис. 4а), максимальная амплитуда (МА) (рис. 4б)), так и в параметрах

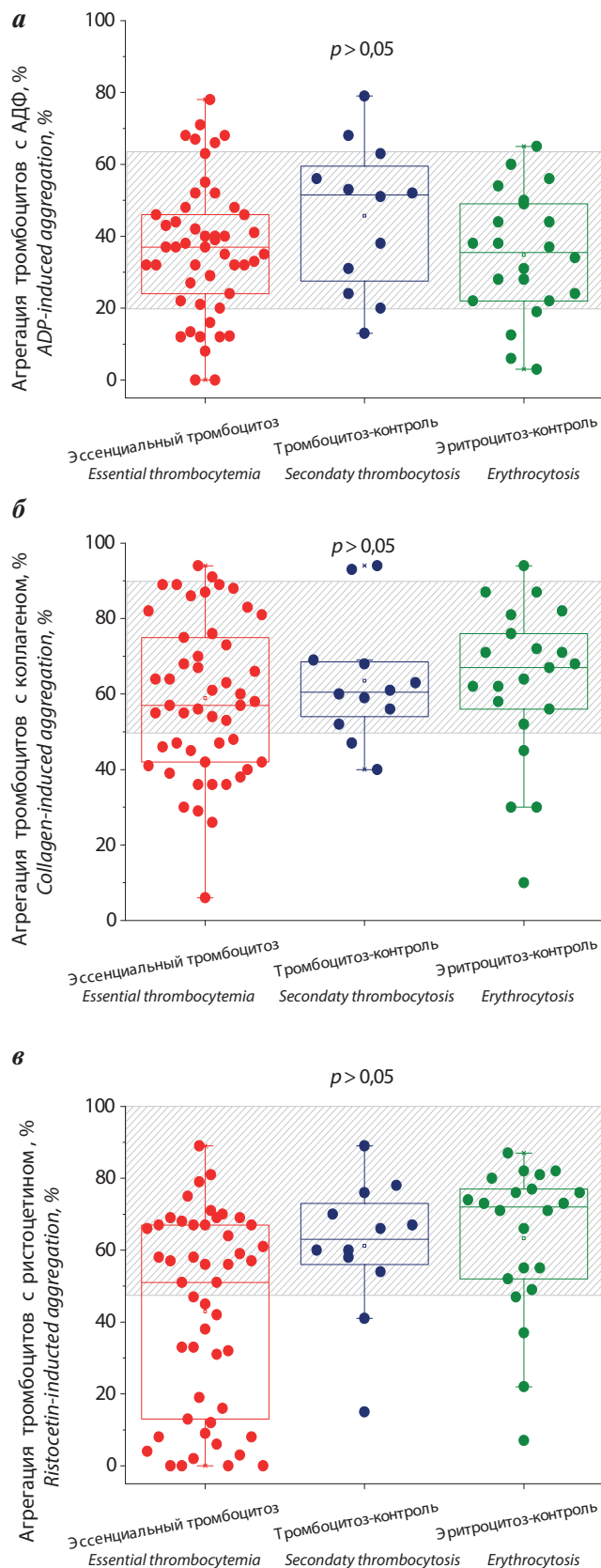


Рис. 1. Результаты исследования агрегации тромбоцитов с АДФ (а), коллагеном (б) и ристоцетином (в)

Fig. 1. Platelets aggregation results with ADP (a), collagen (б) and ristocetin (в)

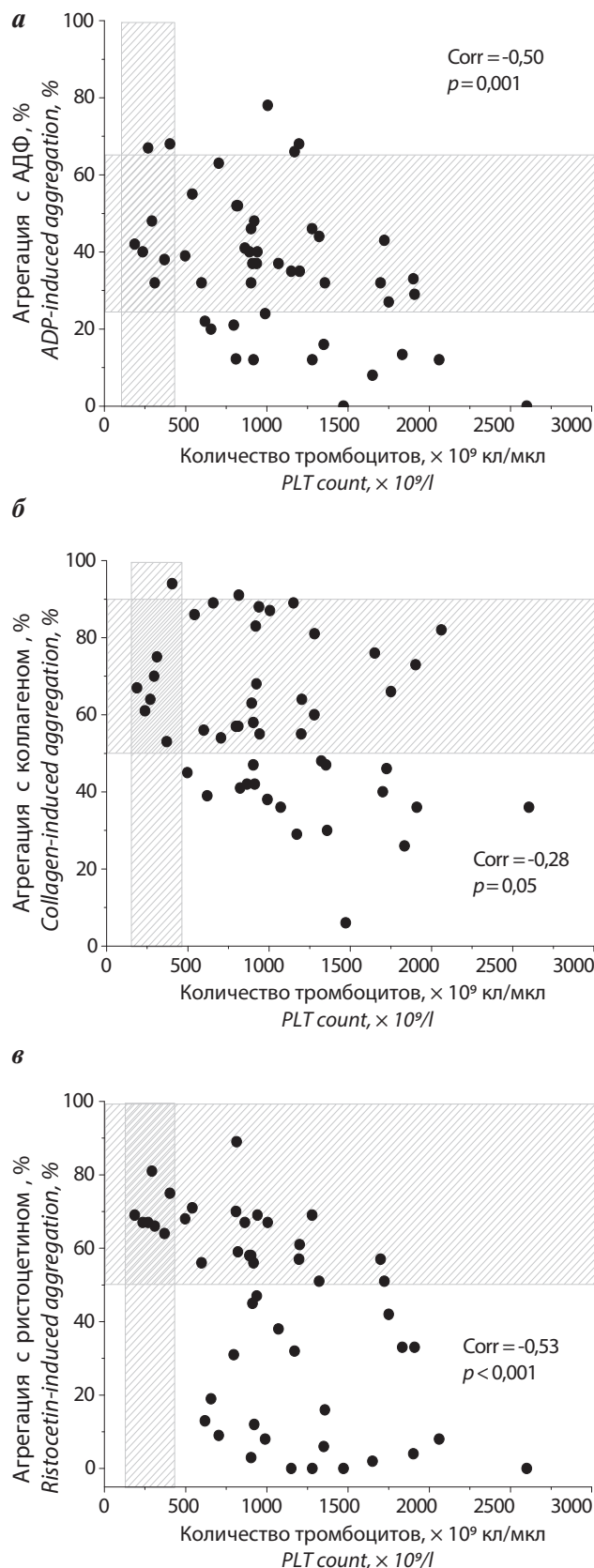


Рис. 2. Корреляция между количеством тромбоцитов и результатами их агрегации с АДФ (а), коллагеном (б) и ристоцетином (в) у пациентов с ЭТ

Fig. 2. Correlation between platelets count and aggregation tests with ADP (a), collagen (б), ristocetin (в) in patient with essential thrombocytemia (ET)

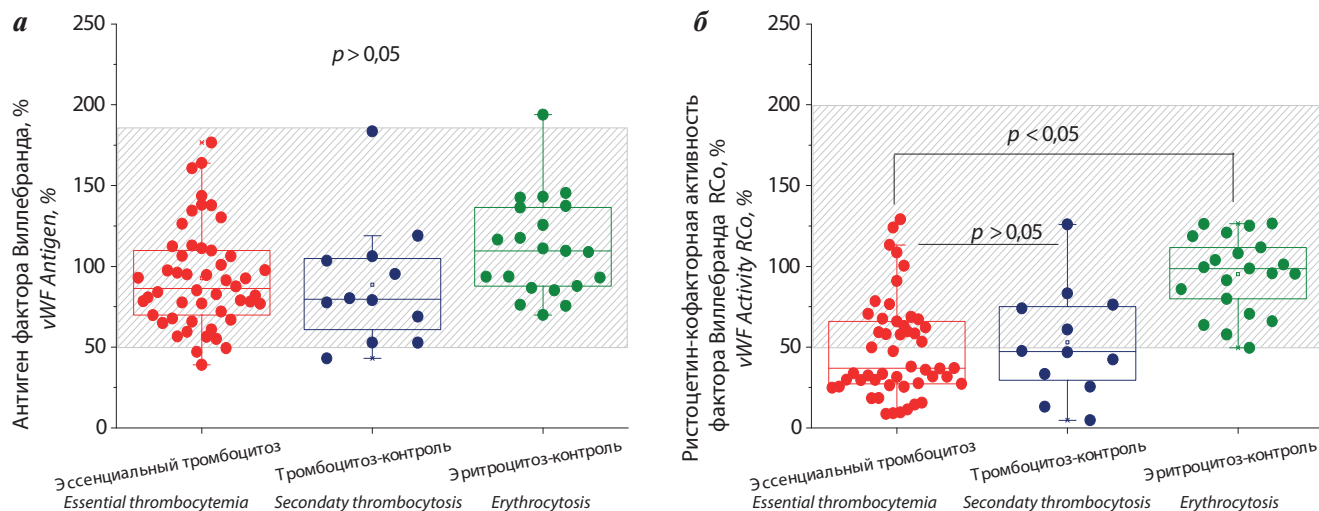


Рис. 3. Результаты исследования концентрации vWF:Ag (а) и vWF:RCo (б) у пациентов с ЭТ

Fig. 3. von Willebrand factor antigen (a) and activity RCo (б) in patient with ET

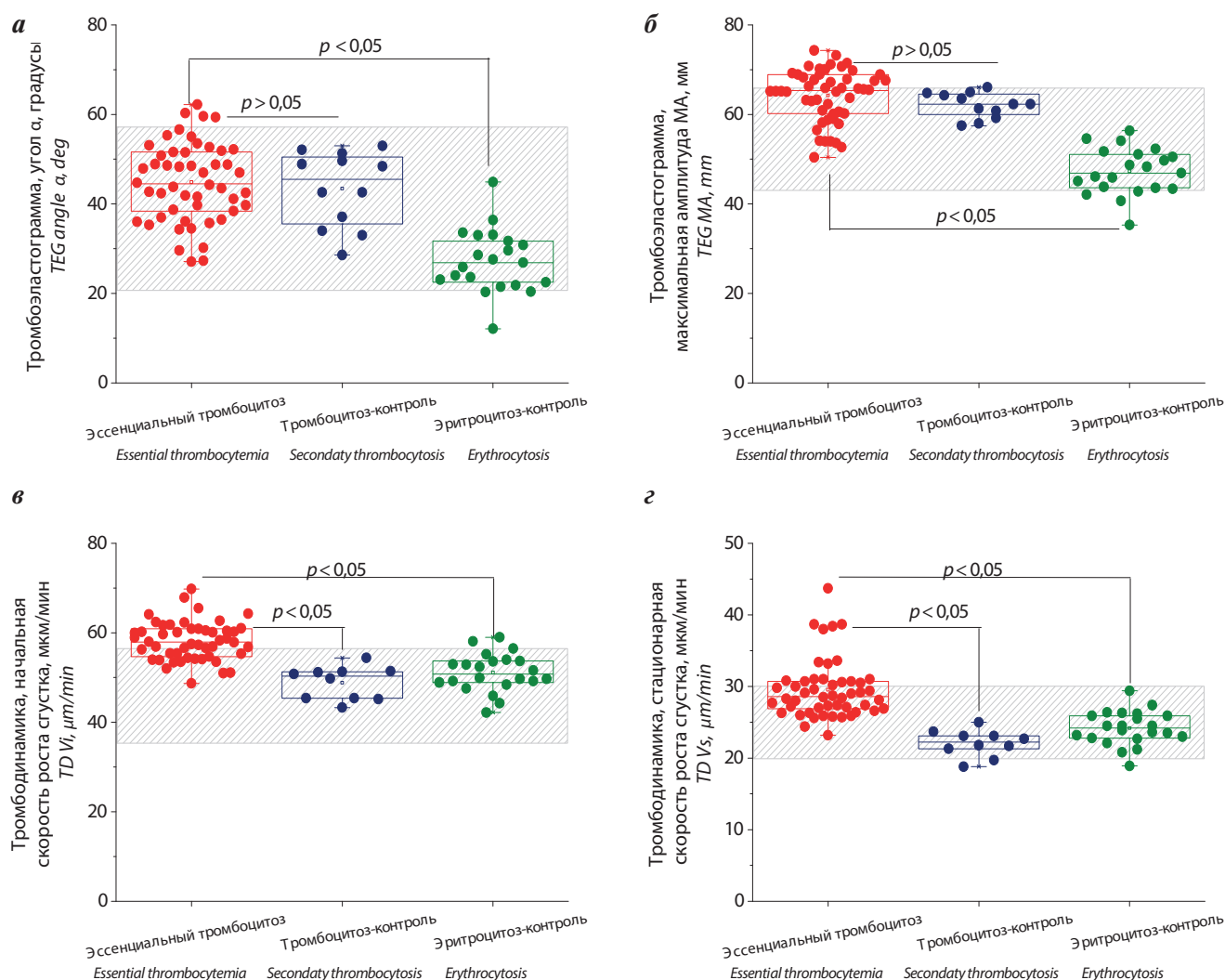


Рис. 4. ТЭГ: угол α (а) и МА (б); тромбодинамика: начальная (в) и стационарная (г) скорости роста сгустка

Fig. 4. Thromboelastography: angle α (a) and maximum amplitude (б); thrombodynamics: initial Vi (в) and stationary Vs (г) clot growth rates

тромбодинамики (скорости роста сгустка: начальная (рис. 4а) и стационарная (рис. 4з)). Причем по последним двум показателям отличия также наблюдаются между группами пациентов с ЭТ и реактивным тромбоцитозом. Лабораторные признаки усиления свертывания, ассоциированные с увеличением числа тромбоцитов, были выявлены у 24 (41 %) пациентов в группе ЭТ по тромбодинамике и у 27 (46%) пациентов в группе ЭТ по данным ТЭГ. МА и угол α в ТЭГ напрямую коррелировали с количеством тромбоцитов, так же как и начальная и стационарная скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики показали четкую тенденцию увеличения у пациентов с большим числом тромбоцитов ($r = 0,41, p = 0,005$ для угла α ; $r = 0,71, p < 0,001$ для МА; $r = 0,47, p = 0,001$ для начальной скорости роста сгустка и $r = 0,55, p = 0,001$ для стационарной скорости роста сгустка). Прокоагулянтная активность в тестах тромбодинамики (начальная и стационарная скорости) и ТЭГ (МА) возрастает с ростом концентрации прокоагулянтных микровезикул (рис. 5).

При анализе исследованных лабораторных показателей статистически достоверных различий между

пациентами с ЭТ с геморрагическими проявлениями в анамнезе и без таковых получено не было.

Обсуждение

ЭТ — весьма гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание. Клиническая картина ЭТ у детей вариабельна: от полностью бессимптомного состояния, характеризующегося только повышенным числом тромбоцитов в гемограмме, до состояний, сопровождающихся кровотечениями или нарушениями микроциркуляторного русла [2, 8–10].

В нашем исследовании было показано, что у большинства пациентов исследуемые показатели стандартной коагулограммы в 90 % случаев находились в пределах референсных интервалов. Известно, что стандартные времена свертывания нечувствительны к гиперкоагуляционным нарушениям гемостаза [11–14]. У 5 (8 %) пациентов с ЭТ наблюдалось легкое снижение концентрации фибриногена (< 2 г/л, но $> 1,5$ г/л), интересно, что 2 пациента с нарушениями со стороны микроциркуляторного русла оказались в этой группе. Возможно, данный процесс был связан с потреблением фибриногена на фоне акти-

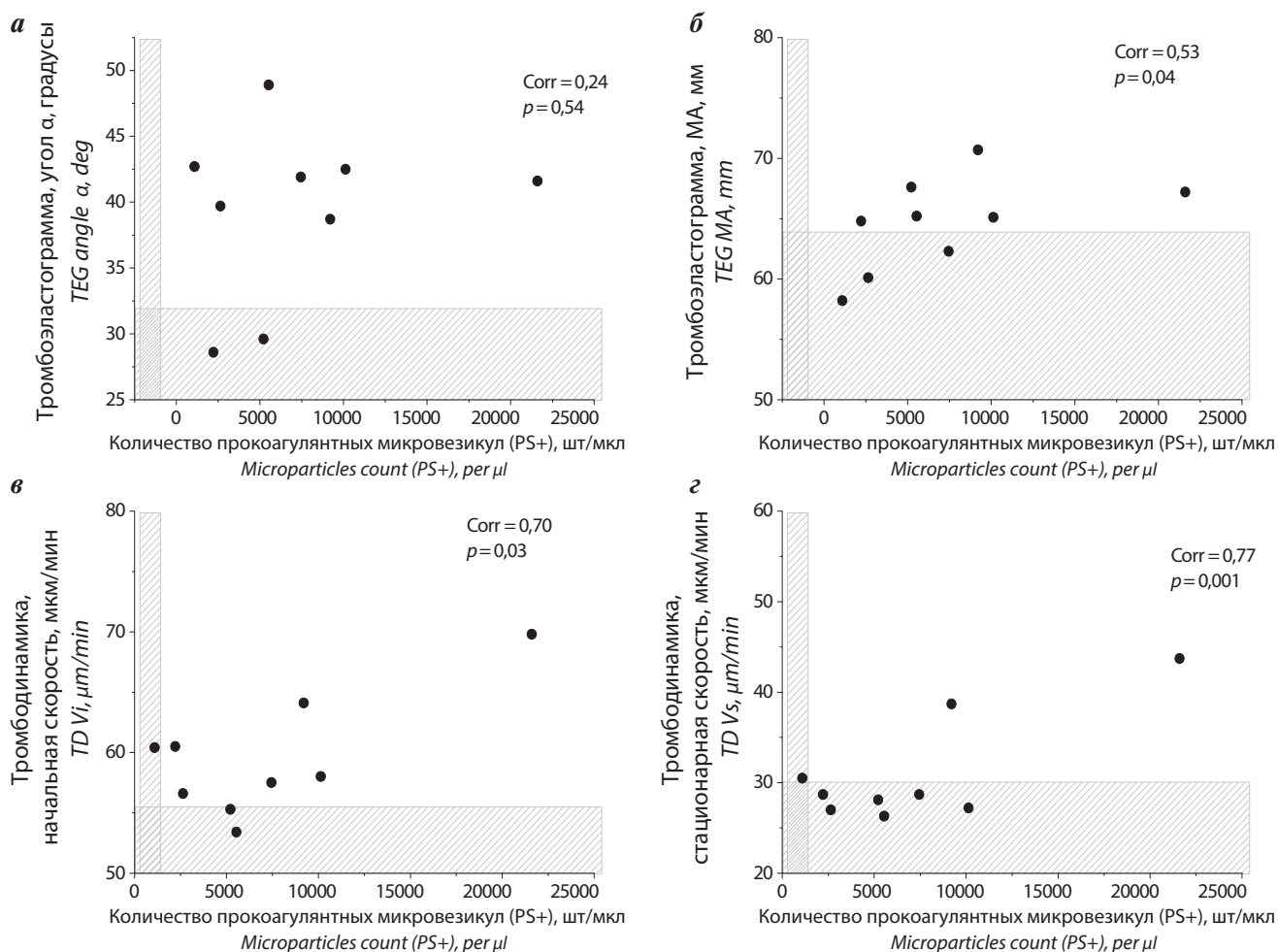


Рис. 5. Зависимость параметров ТЭГ (угол α (а) и МА (б)) и тромбодинамики (начальная (в) и стационарная (з) скорости роста сгустка) от количества прокоагулянтных микровезикул. * — норма для концентрации микровезикул рассчитана по 10 образцам здоровых добровольцев старше 18 лет

Fig. 5. Correlation between microparticles count and thromboelastography (angle α (a), maximum amplitude (б)) and thrombodynamics (initial (в), stationary (з)). * — reference values counted from 10 samples of healthy donors elder than 18 years old

вации системы свертывания у этих пациентов. При этом у пациентов с геморрагическими проявлениями концентрация фибриногена оставалась в пределах референсных значений. Также концентрация фибриногена была снижена у 4 пациентов с вторичным тромбоцитозом и у 3 детей с эритроцитозом. Удлинение ТВ наблюдалось у 5 пациентов с ЭТ, 2 детей с вторичным тромбоцитозом и 3 детей с эритроцитозом. Продemonстрировано, что удлинение ТВ было связано с изменениями в активности фибриногена ($r = 0,60$; $p < 0,01$).

Стоит отметить выявленное снижение агрегации с АДФ у 29 %, с коллагеном — у 37 %, с ристоцетином — у 47 % детей с ЭТ.

Известно, что пациенты с ЭТ развивают приобретенный синдром Виллебранда, который напрямую влияет на агрегацию с ристоцетином [15]. Однако агрегация по Борну — это оптический метод исследования, основанный на изменении светопропускания в богатой тромбоцитами плазме в процессе их агрегации, инициированной агонистом (АДФ, коллаген, ристоцетин). При больших концентрациях тромбоцитов у этой методики есть определенные ограничения. Поэтому снижение агрегации может быть связано не столько с нарушением функции тромбоцитов, сколько с тем, что при повышенной мутности образца после агрегации проагрегантной субпопуляции тромбоцитов изменение оптической плотности не столь явно: в некоторых образцах не было зафиксировано изменения общей оптической плотности (агрегация 0 %). У 6 пациентов с ЭТ и у 2 детей с вторичным тромбоцитозом наблюдалось повышение агрегации с АДФ (см. рис. 1а). Интересно, что 2 пациента с ЭТ и повышением агрегации имели микроциркуляторные нарушения (онемение конечностей, головные боли).

Лабораторные признаки приобретенного синдрома Виллебранда наблюдались у 54 % пациентов с ЭТ, что не противоречит данным о повышенной деградации больших мультимерных форм фактора Виллебранда [16–19]. У всех пациентов с количеством тромбоцитов $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось снижение vWF:RCo . Можно предположить, что повышение количества тромбоцитов и снижение vWF:RCo могут быть потенциально ассоциированы с повышением риска кровоточивости. Но стоит учесть, что, по данным научной литературы, в большинстве случаев синдром Виллебранда является компенсаторным и протекает бессимптомно у большей половины пациентов с ЭТ детского возраста. Необходимо отметить, что у взрослых пациентов риск развития кровоточивости на фоне приобретенной болезни Виллебранда значительно выше (для массивных кровотечений — от 1,05 до 6,5 %, по разным данным [20]), в особенности он увеличивается у пожилых пациентов с ЭТ и взрослых пациентов с лейкоцитозом [11, 21, 22]. При этом стандартные времена свертывания крови (АЧТВ, протромбиновое время, ТВ), а также фибриноген остаются в основном в норме и у взрослых пациентов с ЭТ [23, 24]. Возможно, отсутствие выраженных геморрагических проявлений у детей с лабораторными признаками вторичного синдрома Виллебранда можно

объяснить интактностью эндотелия. По данным проведенных нами исследований статистически достоверных различий между концентрациями таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как эндотелин-1 и тромбомодулин, в группах пациентов с ЭТ, реактивным тромбоцитозом и эритроцитозом получено не было. Все значения находились в пределах референсных интервалов.

Интегральные тесты исследования системы гемостаза, такие как ТЭГ и тромбодинамика, чувствительны не только к прокоагулянтным изменениям со стороны плазменных компонентов, но и к количеству клеток. В текущей работе выявлено увеличение показателей угла α и МА в ТЭГ и начальной и стационарной скоростей роста сгустка в тромбодинамике. Интересно, что на выборке детей с ИП без тромбоцитоза ранее нами продемонстрировано отсутствие изменений со стороны ТЭГ [25]. Выявленные гиперкоагуляционные изменения со стороны ТЭГ также отмечаются и у взрослых пациентов, у которых активно обсуждается роль данных показателей в прогнозировании тромботических событий [26, 27]. Учитывая редкость данных эпизодов в нашей выборке, использование показателей интегральных тестов как облигатных факторов риска тромботических осложнений у детей с МПН остается под вопросом. Проведенный корреляционный анализ показал значимые зависимости ($p < 0,05$) параметров ТЭГ и тромбодинамики как с количеством тромбоцитов, так и с количеством прокоагулянтных микровезикул (положительных по фосфатидилсерину на поверхности), выделенных из плазмы пациентов (см. рис. 5).

Везикуляция — это естественный процесс. Клетки везикулируют в процессе своей жизни. Микровезикулы могут участвовать в процессах свертывания крови. Скорее всего, большее количество микровезикул у пациентов с ЭТ связано именно с повышением количества тромбоцитов, а не с повышенной везикуляцией каждой отдельной клетки. Однако не было получено достоверной корреляции между количеством микровезикул и уровнем тромбоцитов, что, скорее всего, связано с крайне малым числом выборки.

Заключение

Нами выполнено первое исследование лабораторных особенностей системы гемостаза у детей с МПН и вторичным тромбоцитозом. В результате проведенной работы выявлены особенности функционирования плазменного и клеточного звеньев, а также отсутствие нарушений со стороны исследованных эндотелиальных показателей данной системы. Учитывая отсутствие значимых корреляций с клиническими проявлениями, с позиции доказательной медицины в настоящее время мы не можем рекомендовать рутинно оценивать систему гемостаза у детей с ЭТ, однако эти данные могут быть потенциально полезными в случае проведения оперативных вмешательств или планирования инвазивных процедур, а выявленные изменения — служить отправной точкой для дальнейшего изучения особенностей свертывающей системы крови у детей с МПН, особенно в динамике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(12):1599–613.
2. Tefferi A., Pardanani A. Essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135–44. doi: 10.1056/NEJMc1816082.
3. Alvarez-Larrán A., Cervantes F., Bellosillo B., Giral M., Juliá A., Hernández-Boluda J.C., Bosch A., Hernández-Nieto L., Clapés V., Burgaleta C., Salvador C., Arellano-Rodrigo E., Colomer D., Besses C. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*. 2007;21(6):1218–23. doi: 10.1038/sj.leu.2404693.
4. Awada H., Voso M.T., Guglielmelli P., Gurnari C. Essential thrombocythemia and acquired von Willebrand syndrome: the shadowlands between thrombosis and bleeding. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1746. doi: 10.3390/cancers12071746.
5. Chan K.W., Kaikov Y., Wadsworth L.D. Thrombocytosis in childhood: a survey of 94 patients. *Pediatrics*. 1989;84(6):1064–7.
6. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. СПб.–М.: Литтера, 2016. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. St. Petersburg–Moscow: Littera, 2016. (In Russ.)].
7. Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A., Gianelli U., Gangat N., Vannucchi A.M., Barbui T., Arber D.A., Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98(3):544–5. doi: 10.1002/ajh.26821.
8. Michiels J.J., van Genderen P.J. Essential thrombocythemia in childhood. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(3):295–301. doi: 10.1055/s-2007-996102.
9. Moulard O., Mehta J., Fryzek J., Olivares R., Iqbal U., Mesa R.A. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014;92(4):289–97. doi: 10.1111/ajh.12256.
10. Gangat N., Szuber N., Jawaid T., Hanson C.A., Pardanani A., Tefferi A. Young platelet millionaires with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2021;96:E93–5. doi: 10.1002/ajh.26114.
11. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J*. 2015;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.
12. Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A., Salinas J., Butenas S., Kheirabadi B.S., Pusateri A.E., Vos J.A., Guymon C.H., Wolf S.E., Mann K.G., Holcomb J.B. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009;67(2):266. doi: 10.1097/TA.0b013e3181ae6f1c.
13. Seregina E.A., Poletaev A.V., Bondar E.V., Vuimo T.A., Ataullakhanov F.I., Smetanina N.S. The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis. *Thromb Res*. 2019;176:11–7. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.004.
14. Hincker A., Feit J., Sladen R.N., Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care*. 2014;18(5):549. doi: 10.1186/s13054-014-0549-2.
15. Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Сeregina E.A., Лебедева С.А., Лотонина О.В., Сметанина Н.С., Жарков П.А. Особенности мультимерного профиля и функции фактора Виллебранда у детей и молодых взрослых с эссенциальной тромбоцитемией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2025;24(1):126–32. [Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletaev A.V., Seryogina E.A., Lebedeva S.A., Lotonina O.V., Smetanina N.S., Zharkov P.A. Von Willebrand factor multimer profile and function in children and young adults with essential thrombocythemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2025;24(1):126–32. (In Russ.)].
16. Kubo M., Sakai K., Hayakawa M., Kashiwagi H., Yagi H., Seki Y., Hasegawa A., Tanaka H., Amano I., Tomiyama Y., Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022;20(7):1589–98. doi: 10.1111/jth.15717.
17. Janjetovic S., Rolling C.C., Budde U., Schneppenhem S., Schafhausen P., Peters M.C., Bokemeyer C., Holstein K., Langer F. Evaluation of different diagnostic tools for detection of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2022;218:35–43. doi: 10.1016/j.thromres.2022.08.002.
18. Lancellotti S., Dragani A., Ranalli P., Petrucci G., Basso M., Tartaglione R., Rocca B., De Cristofaro R. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1226–37. doi: 10.1111/jth.12967.
19. Budde U., Schaefer G., Mueller N., Egli H., Dent J., Ruggeri Z., Zimmerman T. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood*. 1984;64(5):981–5.
20. Nicol C., Lacut K., Pan-Petes B., Lippert E., Ianotto J.-C. Hemorrhage in essential thrombocythemia or polycythemia vera: epidemiology, location, risk factors, and lessons learned from the literature. *Thromb Haemost* 2021;121(05):553–64. doi: 10.1055/s-0040-1720979.
21. Gangat N., Karrar O., Al-Kali A., Begna K.H., Elliott M.A., Wolanskyj-Spinner A.P., Pardanani A., Hanson C.A., Ketterling R.P., Tefferi A. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):11. doi: 10.1038/s41408-023-00972-x.
22. Chen D., Tange J.I., Meyers B.J., Pruthi R.K., Nichols W.L., Heit J.A. Validation of an automated latex particle-enhanced immunoturbidimetric von Willebrand factor activity assay. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):1993–2002. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04460.x.
23. Yang E., Lv Y., Wang Z., Wang D., Li Y., Sun Y., Zhang Y., Niu J., Chen Z., Liu W., Hu X. Coagulation status and determinants of possible aspirin resistance in patients with essential thrombocythemia. *Front Med*. 2022;9:1092281. doi: 10.3389/fmed.2022.1092281.
24. Yakami Y., Yagyu T., Bando T., Hanada M. Asymptomatic essential thrombocytosis presenting with extrahepatic portal vein thrombosis: a case report. *Am J Case Rep* 2023;24:e938547. doi: 10.12659/AJCR.938547.
25. Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Свешникова А.Н., Сметанина Н.С., Жарков П.А. Особенности системы гемостаза при истинной полицитемии у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(6):25–32. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-25-32. [Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletayev A.V., Sveshnikova A.N., Smetanina N.S., Zharkov P.A. Features of the hemostasis system in polycythemia vera in children. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. *Journal n. a. G.N. Speransky*. 2024;103(6):25–32. (In Russ.)].
26. Yang E., Lv Y., Wang Z., Wang D., Li Y., Sun Y., Zhang Y., Niu J., Chen Z., Liu W., Hu X. Coagulation status and determinants of possible aspirin resistance in patients with essential thrombocythemia. *Front Med*. 2022;9:1092281. doi: 10.3389/fmed.2022.1092281.
27. Hauschner H., Bokstad Horev M., Misgav M., Nagar M., Seligsohn U., Rosenberg N., Koren-Michowitz M. Platelets from Calreticulin mutated essential thrombocythemia patients are less reactive than JAK2 V617F mutated platelets. *Am J Hematol*. 2020;95(4):379–86. doi: 10.1002/ajh.25713.

Статья поступила в редакцию: 05.09.2025. Принята в печать: 16.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 05.09.2025. Accepted for publication: 16.09.2025.

Исследование ТРОМБ-ГЕМ: выявляемость венозных тромбозов в зависимости от вида основного заболевания

П.А. Жарков¹, Д.А. Евстратов¹, К.А. Воронин¹, А.В. Пшонкин¹, И.И. Калинина¹,
Л.И. Жарикова^{1,2}, А.Г. Румянцев¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Павел Александрович Жарков pavel.zharkov@dgoi.ru

Актуальность. Венозные тромботические эпизоды (ВТЭ), как симптоматические (сВТЭ), так и асимптоматические (аВТЭ), являются нередким осложнением течения и терапии злокачественных заболеваний у детей. В то время как наибольшее количество исследований у детей посвящено проблеме ВТЭ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), выявляемость тромботических событий при других заболеваниях крови остается малоизученной.

Цель исследования — оценить выявляемость ВТЭ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения в зависимости от основного заболевания методом событийного анализа выживаемости.

Материалы и методы. Исследование носило проспективный моноцентровый наблюдательный характер. Проведен анализ кумулятивной вероятности выявления (КВВ) ВТЭ — аВТЭ и сВТЭ — у 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017.

Результаты. Трехлетняя частота развития ВТЭ составила 34,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 31,3–38,7). Большинство ВТЭ были представлены аВТЭ: 3-летняя КВВ составила 28,9 % (95 % ДИ 25,7–32,5) против 8,2 % (95 % ДИ 5,8–11,5) при сВТЭ, что более чем в 3 раза меньше. В то время как наибольшая частота аВТЭ была выявлена у детей с ОЛЛ и лимфомами, за которыми следовали миелолейкозы, гистиоцитозы и аплазии кроветворения, большинство сВТЭ было диагностировано при лимфомах, за которыми следовали ОЛЛ и гистиоцитозы. Более половины сВТЭ были диагностированы в первые 6 мес лечения, причем большинство из них — у детей с лимфомами, гистиоцитозами и миелолейкозами в первые 3 мес терапии.

Заключение. Наибольшая частота ВТЭ выявлена у пациентов с ОЛЛ и лимфомами, причем большинство из них диагностировано в первые 3 мес лечения. КВВ сВТЭ в первые 3 мес от госпитализации у пациентов с гистиоцитозами сопоставима с таковой при ОЛЛ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с формированием риск-адаптированных моделей первичной анти тромботической профилактики у детей с заболеваниями крови.

Ключевые слова: тромбоз, дети, подростки, рак, онкология, тромбоэмболия, венозный тромбоз

Для цитирования: Жарков П.А., Евстратов Д.А., Воронин К.А., Пшонкин А.В., Калинина И.И., Жарикова Л.И., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Исследование ТРОМБ-ГЕМ: выявляемость венозных тромбозов в зависимости от вида основного заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):56–62.

Информация об авторах

П.А. Жарков: д.м.н., доцент, врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, ResearcherID: AAR-9203-2020

Д.А. Евстратов: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

К.А. Воронин: ведущий инженер информационно-аналитического отдела (группа статистики) НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirill.voronin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-педиатр, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexeypshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

И.И. Калинина: к.м.н., врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irina.kalinina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Л.И. Жарикова: научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lyudmila.zharikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка концепции исследования, подбор научного материала, написание текста рукописи

Л.И. Жарикова, И.И. Калинина, Д.А. Евстратов: сбор и анализ клинических данных

К.А. Воронин: проведение статистического анализа

А.В. Пшонкин: научное рецензирование статьи, подготовка списка литературы

А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова: разработка концепции исследования, научное рецензирование статьи

THROMB-HEM study: detection of venous thrombosis depending on the type of underlying disease

P.A. Zharkov¹, D.A. Evstratov¹, K.A. Voronin¹, A.V. Pshonkin¹, I.I. Kalinina¹,

L.I. Zharikova^{1,2}, A.G. Rummyantsev¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

Background. Venous thrombotic episodes (VTE), both symptomatic (sVTE) and asymptomatic (aVTE), are not uncommon complications of the course and therapy of malignant diseases in children. While the largest number of studies in children is devoted to the problem of VTE in acute lymphoblastic leukemia (ALL), the incidence of thrombotic events in other types of blood diseases remains poorly studied.

The aim of the study – to evaluate the incidence of VTE in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia depending on the underlying disease by event-based survival analysis.

Materials and methods. The current study was prospective monocenter observational in nature. We analyzed the cumulative probability of detection (CPD) of VTE, aVTE and cVTE in 1623 pediatric patients hospitalized at the Dmitry Rogachev Center from 01.01.2013 to 31.12.2017.

Results. The 3-year incidence of VTE was 34.8 % (95 % confidence interval (CI) 31.3–38.7). The majority of VTE presented as aVTE: 3-year CPD 28.9 %; 95 % CI 25.7–32.5, and the 3-year CPD with aVTE was more than 3-fold lower: 3-year CPD 8.2 %; 95 % CI 5.8–11.5. While the highest incidence of aVTE was found in children with ALL and lymphomas, followed by myeloleukemia, histiocytosis and bone marrow aplasia. The majority of sVTE episodes were diagnosed in lymphomas followed by ALL, myeloleukemia and histiocytosis. More than half of sVTE episodes were diagnosed in the first 6 months of treatment, with most episodes in children with lymphomas and myeloleukemia diagnosed in the first 3 months.

Conclusion. The highest incidence of VTE episodes was found in patients with ALL and lymphomas, with most episodes diagnosed in the first 3 months of treatment. The CPD for detecting sVTE in the first 3 months after hospitalization in patients with histiocytosis is comparable to that in ALL. Further prospective studies with the formation of risk-adapted models of primary antithrombotic prophylaxis in children with blood diseases are needed.

Key words: thrombosis, children, adolescents, cancer, oncology, thromboembolism, venous thrombosis

For citation: Zharkov P.A., Evstratov D.A., Voronin K.A., Pshonkin A.V., Kalinina I.I., Zharikova L.I., Rummyantsev A.G., Novichkova G.A. THROMB-HEM study: detection of venous thrombosis depending on the type of underlying disease. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):56–62.

Information about the authors

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician, Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Head of Hemostasis Pathology Research Laboratory, Professor of Hematology and Cell Technologies Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, ResearcherID: AAP-9203-2020

D.A. Evstratov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Oncohematology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

K.A. Voronin: Leading Engineer of the Information and Analytical Department (Statistics Group) of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirill.voronin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Pediatric Oncologist, Head of Daily Hospital Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

I.I. Kalinina: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Pediatric Hematology/Oncology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina.kalinina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

L.I. Zharikova: Researcher at the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department, hematologist at the Consultative Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Assistant Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Institute of Maternal and Child Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: lyudmila.zharikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

A.G. Rummyantsev: Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.rummyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academic Supervisor of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Authors' contributions

P.A. Zharkov: development of the research concept, selection of scientific material, writing the manuscript

L.I. Zharikova, I.I. Kalinina, D.A. Evstratov: collection and analysis of clinical data

K.A. Voronin: statistical analysis

A.V. Pshonkin: scientific review of the article, preparation of the list of references

A.G. Rummyantsev, G.A. Novichkova: development of the research concept, scientific review 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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. /

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Введение

В 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было начато крупное наблюдательное исследование, посвященное факторам риска, особенностям распространенности, течения и терапии венозных тромботических эпизодов (ВТЭ) у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения, — ТРОМБ-ГЕМ. Ключевыми задачами данного исследования являлись анализ частоты встречаемости, определение особенностей возникновения, а также оценка эффективности антитромботического лечения и профилактики ВТЭ у детей с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности [1]. В ходе исследования ТРОМБ-ГЕМ получены данные о 1962 пациентах, из которых 1150 (58,61 %) были мужского пола, 812 (41,39 %) — женского (соотношение м:ж ≈ 1,42), среди которых зарегистрировано 533 случая ВТЭ. Наиболее часто встречались пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и миелолейкозом (МЛ) (табл. 1) [2]. Ранее нами были представлены данные частотного анализа выявляемости ВТЭ у детей в данной когорте [2], имеющего свои ограничения, текущее исследование демонстрирует преимущества событийного анализа выживаемости.

Цель настоящего исследования — оценить выявляемость ВТЭ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения в зависимости от основного заболевания методом событийного анализа выживаемости.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный моносен- тровый наблюдательный характер, набор пациентов осуществлялся в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Критерии включения пациентов, а также основные методологические аспекты проведенного исследования освещены ранее [1].

У пациентов, включенных в исследование, регистрировали дату поступления в стационар, возраст на момент поступления в стационар, основное заболевание, пол, дату выписки из стационара (или дату последнего наблюдения, если пациент продолжал лечение в стационарных условиях после 31.12.2017) и дату смерти (в случае летального исхода).

У части пациентов, включенных в исследование ТРОМБ-ГЕМ, на том или ином этапе лечения был зарегистрирован тромбоз. В соответствии с задачами работы они были включены в группу пациентов с тромбозами при наличии установленного объективными методами исследования (инструментальные методы визуализации) тромбоза глубокого венозного русла или правого предсердия. У пациентов данной группы помимо представленных выше характеристик регистрировали дату выявления тромбоза, а также наличие или отсутствие симптомов ВТЭ. Дети с тромбозом поверхностных вен, артериальными тромбозами, изолированным тромбозом правого желудочка, амбулаторные пациенты, больные с подозрением на тромбоз, не подтвержденный визуализационными методами, были исключены из дальнейшего анализа. В ходе работы все случаи ВТЭ были разделены на сВТЭ — с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации в случае тромбоза легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза венозных синусов головного мозга и др.) и аВТЭ. К последним были отнесены случаи ВТЭ, которые выявлялись при плановом обследовании или обследовании, назначенном по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции центрального венозного кате-

Таблица 1. Частота встречаемости ВТЭ, сВТЭ и аВТЭ в зависимости от основного заболевания [2]

Table 1. Frequency of occurrence of VTE, sVTE and aVTE according to the underlying disease [2]

Основное заболевание Underlying disease	Пациенты с ВТЭ, n (%) Patients with VTE, n (%)	Пациенты с сВТЭ, n (%) Patients with sVTE, n (%)	Пациенты с аВТЭ, n (%) Patients with aVTE, n (%)
ОЛЛ (n = 806; 41,08 %) ALL (n = 806; 41.08 %)	248 (30,77)	49 (6,08)	213 (26,43)
МЛ (n = 371; 18,91 %) ML (n = 371; 18.91 %)	58 (15,63)	13 (3,50)	47 (12,67)
Другой лейкоз (n = 14; 0,71 %) Other leukemia (n = 14; 0.71 %)	1 (7,14)	0 (0,00)	1 (7,14)
Лимфомы (n = 454; 23,14 %): Lymphomas (n = 454; 23.14 %):	84 (18,94)	35 (7,71)	57 (12,56)
Ходжкина (n = 206; 10,50 %) Hodgkin's lymphoma (n = 206; 10.50 %)	32 (15,46%)	12 (5,80%)	25 (12,08)
неходжкинские (n = 248; 12,64 %) non-Hodgkin's lymphoma (n = 248; 12.64 %)	52 (21,05)	23 (9,31)	32 (12,96)
Другие злокачественные заболевания крови (n = 16; 0,82 %) Other malignant blood diseases (n = 16; 0.82 %)	3 (18,75)	2 (12,5)	1 (6,25)
Аплазия кроветворения (n = 189; 9,63 %) Bone marrow aplasia (n = 189; 9.63 %)	15 (7,41)	6 (3,17)	9 (4,76)
ГЦ (n = 112; 5,71 %) HC (n = 112; 5.71 %)	14 (13,39)	5 (4,46)	9 (8,04)

Примечание. сВТЭ — симптоматические ВТЭ; аВТЭ — асимптоматические ВТЭ; ГЦ — гистиоцитоз.

Note. VTE — venous thromboembolism; sVTE — symptomatic VTE; aVTE — asymptomatic VTE; ALL — acute lymphoblastic leukemia; ML — myeloleukemia; HC — histiocytosis.

тера (ЦВК). Для оценки кумулятивной вероятности выявления (КВВ) ВТЭ – аВТЭ и сВТЭ – был проведен событийный анализ выживаемости. За статистически достоверные различия было принято значение $p \leq 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения R (the R Project).

В анализ КВВ ВТЭ были включены данные 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017, у которых имелась информация о дате госпитализации и выписки или летального исхода. Учитывая малочисленность групп пациентов с редкими заболеваниями (другие лейкозы, другие злокачественные заболевания крови, суммарно 18 пациентов), они были исключены из дальнейшего анализа.

Результаты

Среди 1605 пациентов, включенных в событийный анализ, ВТЭ были выявлены у 360 детей (аВТЭ у 285 и сВТЭ у 73, в 2 случаях данные о клинической картине ВТЭ отсутствовали). Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения – 332,15 дня (95 % доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). Число включенных в исследование пациентов в зависимости от основного заболевания указано в табл. 2.

На рис. 1–3 отражены кривые КВВ ВТЭ, аВТЭ и сВТЭ в зависимости от основного заболевания.

Из рис. 1 видно, что КВВ ВТЭ через 3 года наиболее высокая у пациентов с ОЛЛ, она достигает 49,1 % (95 % ДИ 43,4–55,6), далее следуют дети с лимфомами – 32,7 % (95 % ДИ 25,4–42,3). КВВ ВТЭ при таких заболеваниях, как МЛ, ГЦ и аплазия кроветворения, гораздо ниже. Так, на 3-й год наблюдения вероятность выявления ВТЭ у пациентов с МЛ составила 21,6 % (95 % ДИ 15,4–30,3), с ГЦ – 16,1 % (95 % ДИ 9,7–26,6), а при аплазии кроветворения – 14 % (95 % ДИ 6,9–28,4). Наименьшая вероятность выявления ВТЭ наблюдалась при аплазии кроветворения.

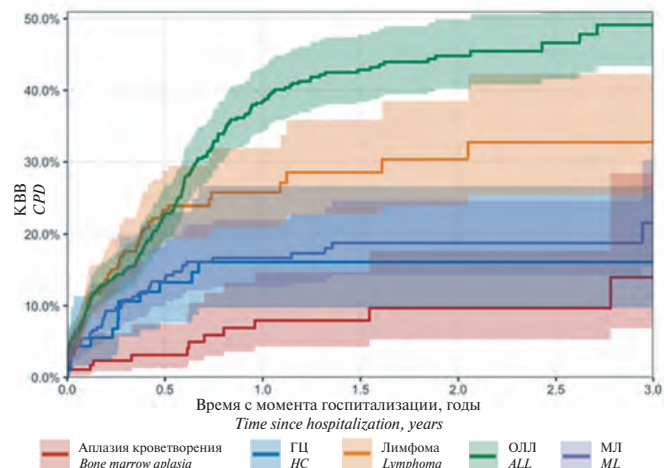


Рис. 1. КВВ ВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 1. Cumulative probability of detection (CPD) of VTE in all patients according to the underlying disease

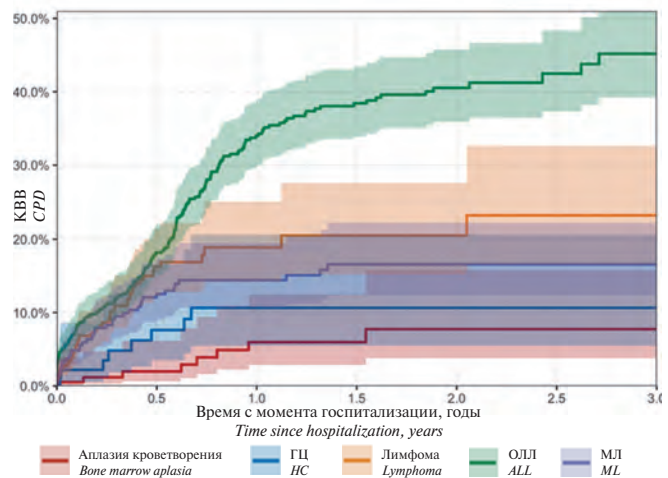


Рис. 2. КВВ аВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 2. CPD of aVTE in all patients according to the underlying disease

КВВ ВТЭ при ОЛЛ особенно интенсивно нарастает в первые 6 мес лечения, достигая 22,8 % (95 %

Таблица 2. Частота встречаемости ВТЭ, сВТЭ и аВТЭ в зависимости от основного заболевания у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Frequency of occurrence of VTE, sVTE and aVTE according to the underlying disease of the enrolled patients

Основное заболевание Underlying disease	Пациенты с ВТЭ, n (%) Patients with VTE, n (%)	Пациенты с сВТЭ, n (%) Patients with sVTE, n (%)	Пациенты с аВТЭ, n (%) Patients with aVTE, n (%)
ОЛЛ (n = 643; 40,06 %) ALL (n = 643; 40.06 %)	210 (32,66)	31 (4,82)	179 (27,84)
Лимфомы (n = 375; 23,36 %) Lymphomas (n = 375; 23.36 %)	78* (20,80)	26 (6,93)	50 (13,30)
МЛ (n = 305; 19,00 %) ML (n = 305; 19.00 %)	47 (15,41)	7 (2,30)	40 (13,11)
Аплазия кроветворения (n = 185; 11,54 %) Bone marrow aplasia (n = 185; 11.54 %)	12 (6,48)	4 (2,16)	8 (4,32)
ГЦ (n = 97; 6,04 %) HC (n = 97; 6.04 %)	13 (13,40)	5 (5,15)	8 (8,25)

Примечание. * – в 2 случаях данные о наличии характерной клинической картины ВТЭ были недоступны.

Note. * – in 2 cases, data on the presence of clinical signs of VTE were unavailable.

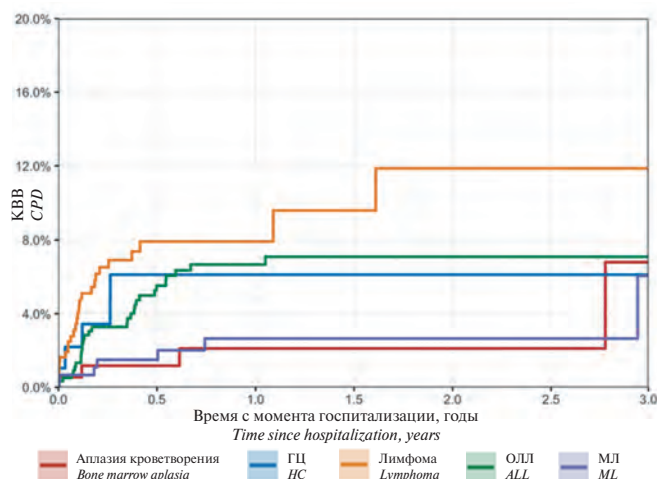


Рис. 3. КБВ сВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 3. CPD of sVTE in all patients according to the underlying disease

ДИ 19,5–26,8). Через 1 мес от начала терапии ОЛЛ КБВ ВТЭ составляет 8,2 % (95 % ДИ 6,3–10,8), а на 3-й месяц – 14,2 % (95 % ДИ 11,5–17,4). Интересно, что у части пациентов ВТЭ выявлены еще до начала лечения, однако они носят только асимптоматический характер (см. рис. 2). При рассмотрении кривой КБВ аВТЭ (см. рис. 2) обращает на себя внимание ее сходство с кривой КБВ всех ВТЭ (см. рис. 1), однако в случае аВТЭ менее выражена динамика нарастания КБВ в первые месяцы терапии. Действительно, значительная часть пациентов, у которых ВТЭ случился в 1-й месяц терапии, имели симптоматическое течение тромбоза (см. рис. 3). Именно за этот период было зарегистрировано около 50 % всех случаев сВТЭ у детей с ОЛЛ, а перед началом лечения пациентов с сВТЭ не было.

При лимфомах подавляющее большинство ВТЭ возникали в первые полгода лечения (КБВ 23,3 %; 95 % ДИ 18,9–28,8). Часть пациентов, как с аВТЭ, так и с сВТЭ, имели тромбоз еще до начала терапии (см. рис. 1). Несмотря на визуальное сходство, кривые КБВ аВТЭ и сВТЭ различаются (см. рис. 2 и 3). Кривая КБВ сВТЭ все же ниже, чем аВТЭ: максимальные значения составляют 11,9 % (95 % ДИ 7,0–20,0) и 23,2 % (95 % ДИ 16,6–32,6) соответственно, однако подавляющее большинство сВТЭ все же встречается в первые 3 мес от начала лечения. Исходя из рис. 3 хорошо видно, что случаи сВТЭ через 3 мес и особенно через 6 мес от начала лечения представлены единичными пациентами.

КБВ ВТЭ у пациентов с МЛ достигает 21,6 % (95 % ДИ 15,4–30,3) на 3-м году наблюдения (см. рис. 1), что реализуется главным образом за счет высокой КБВ аВТЭ (см. рис. 2). Вероятность возникновения сВТЭ у детей с МЛ к 1 году наблюдения достаточно низкая и достигает 2,6 % (95 % ДИ 1,2–6,0) против 16,6 % (95 % ДИ 12,4–22,3) при аВТЭ. Большинство аВТЭ и сВТЭ наблюдаются в течение первого полугодия лечения.

КБВ ВТЭ у пациентов с ГЦ достигает 16,1 % (95 % ДИ 9,7–26,6) на 1-м году наблюдения и далее не изменяется, при этом большинство аВТЭ и все сВТЭ встречаются в первые 6 мес терапии основного заболевания (см. рис. 2 и 3). Все случаи сВТЭ были выявлены в первые 3 мес терапии, КБВ составила 6,1 % (95 % ДИ 2,6–14,4) и далее не изменялась.

КБВ ВТЭ у пациентов с аплазией кроветворения в 1-й год наблюдения составила 7,9 % (95 % ДИ 4,3–14,7). В целом в этот период КБВ ВТЭ нарастала относительно линейно с небольшим увеличением в промежутке 7 мес – 1 год (см. рис. 1). Далее КБВ ВТЭ нарастает и на 3-м году достигает 14 % (95 % ДИ 6,9–28,4), однако в этот период наблюдались всего лишь 10 % всех первоначально включенных пациентов. Подавляющее большинство случаев ВТЭ у пациентов с аплазией кроветворения были представлены аВТЭ, КБВ составила 6,0 % (95 % ДИ 2,9–12,5) на момент 1 года наблюдения. В этот период наблюдения зафиксированы 3 из 4 случаев сВТЭ, 2 из которых произошли в первые 3 мес от начала терапии (см. рис. 3).

Обсуждение

По нашим данным, ТРОМБ-ГЕМ является одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению факторов риска, особенностей распространенности, течения и терапии ВТЭ у детей с гемобластомами и аплазией кроветворения. В настоящей публикации нами рассмотрены особенности выявления ВТЭ, аВТЭ и сВТЭ в зависимости от основного заболевания. Данное исследование дополняет опубликованные нами ранее результаты частотного анализа [2] и позволяет определить хронологические особенности выявления ВТЭ у различных пациентов.

Интересно, что, несмотря на преобладание в структуре ВТЭ и аВТЭ пациентов с ОЛЛ, в случаях сВТЭ гораздо чаще встречались пациенты с лимфомами (см. рис. 3). Кроме того, из рис. 3 видно, что сВТЭ при лимфомах возникают раньше и к 3 мес лечения КБВ достигает 6,5 % (95 % ДИ 4,3–9,9). В целом 22 (84,6%) из 26 случаев сВТЭ наблюдались в первые 6 мес лечения данной группы заболеваний, часть из которых имели место уже в дебюте. В других исследованиях, посвященных распространенности венозных тромбозов у детей с различными лимфомами, они также чаще возникали в начале терапии [3, 4]. По-видимому, это обусловлено реализацией феномена Труссо у пациентов с опухолевой массой, получающих терапию в том числе с применением глюкокортикоидных гормонов, L-аспарагиназы, и у которых используется ЦВК. В целом полученные нами данные относительно ВТЭ у детей с ОЛЛ не противоречат ранее опубликованным [5, 6], что же касается лимфом, исходя из наших результатов, КБВ сВТЭ превышает таковую при ОЛЛ. В более раннем мультицентровом популяционном исследовании было показано, что

КВВ клинически значимого венозного тромбоза, куда входили и симптоматические случаи, у больных младше 15 лет с ОЛЛ выше, чем у пациентов с лимфомами [7]. Несмотря на некоторые отличия в распространенности ВТЭ и сВТЭ у пациентов с ОЛЛ и лимфомами, эти заболевания являются факторами риска развития венозного тромбоза у детей [6]. Необходимо отметить, что сВТЭ при МЛ наблюдались достаточно рано — к 3-му месяцу лечения, КВР сВТЭ составила 1,5 % (95 % ДИ 0,6–4,0), а затем в течение 1,5 года был зарегистрирован всего 1 случай сВТЭ. Что же касается детей с ОЛЛ, как видно из рис. 3, КВР сВТЭ у них нарастает более плавно, а количество сВТЭ относительно всех пациентов в 1-й месяц терапии ниже по сравнению с пациентами с лимфомами и даже ГЦ. Интересно, что подавляющее большинство сВТЭ при ОЛЛ, как и при лимфомах, наблюдается в течение первых 6 мес терапии, когда пациенты получают наиболее интенсивные режимы лечения. Что же касается аплазии кроветворения и ГЦ, исходя из рис. 3, частота сВТЭ в случае данных заболеваний нарастает достаточно плавно, однако данные особенности можно также объяснить малым количеством случаев сВТЭ. Тем не менее отчетливо видно, что в 1-е месяцы терапии КВВ сВТЭ у детей с ГЦ не уступает таковой при ОЛЛ. Ранее мы не встречались с данными о том, что пациенты с ГЦ имеют повышенный риск венозных тромботических событий. По-видимому, именно редкость данных заболеваний отражается на крайне низком количестве доступных источников литературы, посвященных данной теме.

В данной работе нами продемонстрирована очень высокая частота аВТЭ у детей, получающих лечение по поводу гемобластозов и синдромов костномозговой недостаточности. По-видимому, выявляемость данных эпизодов напрямую связана с количеством и частотой визуализационных исследований, проводимых пациентам; кроме того, нельзя не отметить, что значительная часть выявленных и описанных тромбозов являются по своей природе тромботическими наложениями на ЦВК, о роли которых мы дискутировали ранее [1, 8]. Данное предположение косвенно подтверждается и тем фактом, что наиболь-

шее количество аВТЭ было зарегистрировано у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию потенциально тромбогенными препаратами, и у которых длительно используется ЦВК.

Среди потенциальных ограничений данного исследования следует отметить моноцентровый наблюдательный характер, отсутствие разделения пациентов на подгруппы в зависимости от факта наличия предшествующего лечения и особенностей течения заболевания.

Заключение

Вероятность выявления ВТЭ у пациентов, получающих лечение по поводу гемобластоза и аплазии кроветворения, достаточно высокая и зависит от основного заболевания и длительности наблюдения. Тем не менее наибольшее количество ВТЭ носят асимптомный характер. Что касается симптоматических тромбозов, то наибольшее их количество наблюдается в первые 6 мес терапии, при этом чаще они встречаются у пациентов с лимфомами, ОЛЛ и ГЦ, что, вероятно, связано как с особенностями биологии заболевания, так и с применяемыми препаратами. Учитывая наблюдательный характер исследования, рекомендации по рутинной первичной фармакологической антитромботической профилактике у данных пациентов являются преждевременными. Для оценки необходимости ее проведения должно быть выполнено проспективное исследование с учетом эффективности и безопасности применения антикоагулянтов. Тем не менее до того, как результаты подобных исследований станут доступными, возможно применение нефармакологических методов первичной тромбопрофилактики у данных пациентов (двигательный режим, занятия лечебной физкультурой). Применение компрессионного трикотажа возможно у подростков, особенно в том случае, если пациент иммобилизован и имеется опухолевая масса в брюшной полости (например, при лимфоме). Немаловажным аспектом является тщательное клиническое наблюдение со своевременным исключением признаков острой или хронической венозной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жарков П.А., Воронин К.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Исследование ТРОМБ-ГЕМ: первые результаты и перспективы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):61–5. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65. [Zharkov P.A., Voronin K.A., Evstratov D.A., Fedorova D.V., Pshonkin A.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. The THROMB-HEM study: first results and future prospects. Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2022;21(2):61–5. (In Russ.)].
2. Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Жарикова Л.И., Пшонкин А.В., Новичкова Г.А. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Онкогематология. 2019;14(1):20–30. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-20-30. [Zharkov P.A., Morozova D.S., Gobadze D.A., Evstratov D.A., Fedorova D.V., Zharikova L.I., Pshonkin A.V., Novichkova G.A. Deep veins thrombosis in children with blood diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):20–30. (In Russ.)].
3. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with lymphoma. Thromb Res Thromb Res. 2008;122(4):459–65. doi: 10.1016/j.thromres.2007.12.006.
4. Gartrell J., Kaste S.C., Sandlund J.T., Flerlage J., Zhou Y., Cheng C., Estep J., Metzger M.L. The association of mediastinal mass in the formation of thrombi in pediatric patients with non-lymphoblastic lymphomas. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(2):e28057. doi: 10.1002/pbc.28057.
5. Жарикова Л.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015;14(3):39–47. [Zharikova L.I., Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia (review of literature). Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2015;14(3):39–47. (In Russ.)].
6. Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., Khan A., Armstrong A., Chan A.K.C. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:792–7.
7. Pelland-Marcotte M.C., Pole J.D., Kulkarni K., Athale U., Stammers D., Sabapathy C., Halparin J., Brandão L.R., Sung L. Thromboembolism incidence and risk factors in children with cancer: a population-based cohort study. Thromb Haemost. 2018;118:1646–55.
8. Федорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В. Тромботические осложнения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(2):20–6. doi: 10.20953/1726-1708-2016-2-20-26. [Fedorova D.V., Zharkov P.A., Pshonkin A.V. Thrombotic occlusions on central venous catheters as a risk factor of development of deep vein catheter-associated thrombosis. Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2016;15(2):20–6. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 08.08.2024. Принята в печать: 01.08.2025.

Article was received by the editorial staff: 08.08.2024. Accepted for publication: 01.08.2025.

Глиомы и глионейрональные опухоли у детей. Интерпретация молекулярных особенностей

М.В. Рыжова¹, Л.В. Ольхова², О.Г. Желудкова^{3,4}, Э.В. Кумирова⁵⁻⁷, М.Б. Белогурова^{8,9}, Ю.В. Диникина⁸,
Л.В. Шишкина¹, Г.П. Снигирева¹, Е.Н. Тельшева¹

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

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

⁴ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁵ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

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

⁷ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁸ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контактные данные: Марина Владимировна Рыжова mrizhova@nsi.ru

В работе собраны данные о генетических нарушениях, наблюдаемых при глиальных и глионейрональных опухолях центральной нервной системы у детей. Часть нарушений могут быть использованы в качестве диагностических маркеров, в то время как выявление других нарушений может быть показанием для назначения таргетной терапии. Для выполнения данной работы авторы объединили свои взгляды диагностов и клиницистов и надеются, что она будет не только способствовать диалогу и пониманию между специалистами, но и, что еще важнее, позволит понять саму классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения и, соответственно, облегчит диагностику и лечение таких новообразований. Кроме того, представленный обзор может быть использован в качестве справочного пособия и практических рекомендаций по диагностике и поиску мишеней для таргетной терапии и будет полезен не только нейроонкологам, но и молекулярным патологам, нейропатологам и биологам. Для удобства читателей часть информации приведена в таблицах.

Ключевые слова: детские глиомы, детские глионейрональные опухоли, таргетная терапия, мутации генов, слияния генов, опухоли центральной нервной системы

Для цитирования: Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Шишкина Л.В., Снигирева Г.П., Тельшева Е.Н. Глиомы и глионейрональные опухоли у детей. Интерпретация молекулярных особенностей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):63–79.

Информация об авторах

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

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

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

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

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

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

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-код: 6341-2050

Г.П. Снигирева: д.б.н., биолог патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sni_gal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2584-802X>

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

Вклад авторов

М.В. Рыжова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме
 Л.В. Ольхова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме
 О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Л.В. Шишкина, Г.П. Снигирева, Е.Н. Телышева: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Gliomas and glioneuronal tumors in children. Interpretation of molecular features

M.V. Ryzhova¹, L.V. Olkhova², O.G. Zheludkova^{3,4}, E.V. Kumirova⁵⁻⁷, M.B. Belogurova^{8,9}, Yu.V. Dinikina⁸, L.V. Shishkina¹, G.P. Snigireva¹, E.N. Telysheva¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ³V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ⁴Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁶N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁷Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁸Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

This review consolidates current knowledge on genetic alterations observed in pediatric glial and glioneuronal tumors of the central nervous system (CNS). Some of these alterations serve as diagnostic biomarkers, whereas others may inform the selection of targeted therapeutic strategies. Drawing on both diagnostic and clinical perspectives, the authors aim to facilitate a more comprehensive understanding of the WHO Classification of CNS Tumors and to promote interdisciplinary collaboration. This resource is intended to support accurate tumor classification, guide molecular testing, and aid in identifying actionable genetic targets. The content may be of practical value to pediatric neuro-oncologists, molecular pathologists, neuropathologists, and researchers involved in CNS tumor diagnostics and treatment. For user convenience, selected data are summarized in tables.

Key words: pediatric gliomas, glioneuronal tumors, targeted therapy, gene mutations, gene fusions, central nervous system tumors

For citation: Ryzhova M.V., Olkhova M.V., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Shishkina L.V., Snigireva G.P., Telysheva E.N. Gliomas and glioneuronal tumors in children. Interpretation of molecular features. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):63–79.

Information about the authors

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

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

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

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

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

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

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-code: 6341-2050

G.P. Snigireva: Dr. of Sci. (Biol.), Biologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sni_gal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2584-802X>

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

Authors' contribution

M.V. Ryzhova: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

L.V. Olkhova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, L.V. Shishkina, G.P. Snigireva, E.N. Telysheva: article design development, literary editing

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

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

Введение

В настоящее время для большинства опухолей центральной нервной системы (ЦНС), пожалуй, лишь за исключением срединных глубинных инфильтративно растущих глиом, достигнут относительный прогресс в комплексном лечении. Кроме того, для педиатрических глиом низкой степени злокачественности могут быть предложены лишь наблюдение и отказ от адъювантной терапии. Пациенты живут долго, и по прошествии нескольких лет мы сталкиваемся с той фазой прогрессии заболевания, когда возможности многократного использования хирургических, лучевых и химиотерапевтических опций лечения уже исчерпаны. В подобных случаях целесообразным представляется применение таргетной терапии, по крайней мере, до следующей прогрессии заболевания. Показания для назначения таргетной терапии в последнее время расширяются, и уже обсуждается возможность более раннего (в качестве препаратов второй или даже первой линии терапии) использования ингибиторов [1]. Как и любой другой вид адъювантного лечения, таргетная терапия имеет побочные эффекты и осложнения, но считается многообещающим методом.

Европейская ассоциация нейроонкологов рекомендует изучать следующие нарушения в глиомах, глио-нейрональных и нейрональных опухолях: мутацию *BRAF* p.V600E, слияние *KIAA1549::BRAF*, соматические (негерминальные) альтерации *NF1*, мутации и слияния *ALK*, *NTRK1–3*, амплификации, слияния и мутации *EGFR*, *PDGFRA*, слияния *FGFR1*, *ROS1*, *FGFR3*, мутации *FGFR1* N546K, K656E, потерю экзона 14, слияния и амплификации *MET*, амплификации *CDK4/6*, *MDM2/4*, *TSC1/2*, дефекты системы репарации неспаренных оснований ДНК (*POLE*, *POLD1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*), *IDH*, *BRCA1*, *BRCA2* и *RAD51* [2].

Кроме того, в последнее время описано достаточное количество новых образований, еще даже не вошедших в классификацию опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в основе развития большинства из них лежит генетическое нарушение в виде слияния тех или иных генов.

Определения нарушений генов

Перед тем, как рассмотреть нарушения (в основном мутации и слияния) генов в детских глиальных и глио-нейрональных опухолях по порядку, рекомендуемому текущим 5-м изданием классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г., приведем определения этих нарушений согласно данным Национального института исследований генома человека и Национального института рака и рассмотрим методы исследования опухолей мозга [3–5].

Мутация — это изменение в последовательности ДНК организма или опухоли. Мутации могут быть результатом ошибок репликации ДНК во время деления клеток, воздействия мутагенов или вирусной инфекции. Мутации зародышевой линии (которые возникают в яйцеклетках и сперматозоидах) могут передаваться потомству и обнаруживаться в крови, в то

время как соматические мутации (которые возникают в клетках тела или в ткани опухоли) не передаются по наследству. В рутинной практике диагностики опухолей ЦНС большинство мутаций являются точковыми и возникают в определенной локализации в геноме, поэтому мы используем более узкое определение: замена одного основания (или аминокислоты) на другое (другую) в последовательности. Например, мутация *BRAF* V600E — это замена валина (V) в позиции 600 (кодоне 600) на глутаминовую кислоту (E), а мутации в гене *FGFR1* наиболее часто возникают как замены аспарагина на лизин (N546K) или лизина на глутаминовую кислоту (K656E) [6]. Для удобства приводим буквенные обозначения аминокислот: глицин — G, лейцин — L, тирозин — Y, серин — S, глутаминовая кислота — E, глутамин — Q, аспарагиновая кислота — D, аспарагин — N, фенилаланин — F, аланин — A, лизин — K, аргинин — R, гистидин — H, цистеин — C, валин — V, пролин — P, гидроксипролин — hP, триптофан — W, изолейцин — I, метионин — M, треонин — T и гидроксилизин — hK.

Слияние генов — событие, развивающееся в результате разрыва и последующего объединения/слияния частей 2 разных генов. Например, слияние *KIAA1549::BRAF* чаще всего возникает между экзонами 15 и 9, 16 и 9 и 16 и 11 генов *KIAA* и *BRAF* соответственно [7].

Перестройка (реаранжировка) гена — процесс, при котором часть или весь ген перемещается из своего обычного местоположения в геноме в другое. Например, саркома с перестройкой генов *CIC* [8].

Амплификация гена (онкогена) — это увеличение числа копий гена. При этом также наблюдается увеличение РНК и белка, произведенных из этого гена. Некоторые амплифицированные гены могут вызывать рост опухолевых клеток или их устойчивость к противоопухолевым препаратам. Широко известны и часто имеют неблагоприятное прогностическое значение в опухолях ЦНС амплификации генов *MYC*, *MYCN*, *EGFR* [9].

Добавка хромосомы — наличие добавочной копии плеча или целой хромосомы, чаще это трисомия. Наиболее частой в детских злокачественных опухолях является добавка длинного плеча хромосомы 1 — 1q gain. Мы наблюдали добавку 1q в злокачественных глиомах педиатрического типа, эпендимомах, эмбриональных (медуллобластомы, нейробластомы, BCOR), мезенхимальных (рабдомиосаркома и миксоидная хондросаркома) опухолях [5]. В то время как злокачественные глиомы у взрослых характеризуются добавкой/трисомией хромосомы 7.

Делеция в отношении геномики — это тип мутации, которая включает потерю одного или нескольких нуклеотидов из сегмента ДНК. Делеция может включать потерю любого количества нуклеотидов: от одного нуклеотида до целого фрагмента хромосомы, так, например, олигодендроглиома характеризуется сочетанной делецией короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19 (коделеция 1p19q).

Потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) относится к типу мутации, которая приводит к потере одной копии сегмента ДНК (обычно содержащего ген или группу генов). Для большинства частей генома человеческие клетки имеют две копии любого геномного сегмента — по одной от каждого родителя, поэтому в случае LOH все еще будет присутствовать одна копия. Для опухолей мозга метод определения LOH может быть использован для оценки коделеции 1p19q в олигодендроглиомах и потери/моносомии хромосомы 14 в диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами. Для исследования LOH обязательно сравнение полученных результатов в крови пациента и ткани опухоли [1].

Методы исследования опухолей центральной нервной системы

Изучение опухоли ЦНС начинается с рутинной обзорной окраски срезов, изготовленных с парафинового блока, красителями гематоксилином и эозином. Природный краситель гематоксин получают из эфирного экстракта кампешового дерева, он окрашивает ядра в фиолетовый цвет, в то время как синтетический ксантоновый краситель эозин окрашивает цитоплазму в розовый цвет. Уже на этапе оценки окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратов нейропатолог формирует суждение о диагнозе и необходимости применения дополнительных методов исследования.

Часть опухолей имеют патогномичные гистологические структуры, как, например, тельца Verocay в шванномах, в то время как коварная олигоподобная гистологическая структура (клетки с оптически пустой цитоплазмой) может встречаться в широком спектре опухолей: детских и взрослых, доброкачественных и злокачественных, глиомах и глионейрональных образованиях (таких как олигодендроглиома, K27-мутантная диффузная срединная глиома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, пилоидная астроцитома, папиллярная глионейрональная опухоль, диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами, нейрцитомы, светлоклеточная эпендимома и даже нейробластома) и часто связана, по крайней мере, в глиальных опухолях с нарушениями в гене *FGFR1*.

Гистохимическое окрашивание, например серебрение, позволяет оценить десмоплазию в медуллобластомах.

Иммуногистохимическое окрашивание помогает определить принадлежность мелкокруглоклеточной синеклеточной опухоли, его применяют для дифференциальной диагностики подобных образований, оно позволяет быстро и точно диагностировать *INI1*-дефицитные опухоли, лимфомы, герминативноклеточные опухоли, а также косвенно судить о мутации либо слиянии генов по наличию или отсутствию

мутантного протеина (антитела к IDH1, H3K27me, NFKB65p). Однако мы рекомендуем при возможности искать мутации и слияния методами секвенирования, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

FISH применяется для оценки количества копий хромосом и их участков/плечей и выявляет амплификации, добавки и делеции, а также сам факт слияния или транслокации даже без знания о партнере слияния. Главное условие — наличие коммерчески доступной пробки/зонда, ведь для самостоятельного создания пробки гена кандидата или гена интереса необходимы специальная лаборатория и коллекция бактериальных клонов [10]. Для поиска слияний генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени нужно, в отличие от FISH, знать обоих партнеров слияния, также с помощью этого метода можно изучать точечные мутации таких генов, как *IDH1*, *IDH2* и *BRAF*, для этого предложены специальные наборы, однако есть риск не увидеть какой-либо из вариантов мутации. Поэтому мы рекомендуем изучать точечные мутации и мутации в «горячих точках» (в определенных экзонах) секвенированием по Сэнгеру.

Высокопроизводительное (чаще панельное) секвенирование нового поколения (NGS) включает в себя ДНК- и РНК-секвенирование, т. е. панель для выявления мутаций генов и панель для выявления перестроек (в том числе и слияний) генов. В зависимости от количества генов, включенных в панель, мы можем увидеть достаточное количество нарушений, например, если мы будем использовать транскриптомную панель, то теоретически сможем увидеть все возможные слияния, однако это требует обеспечения прибором более мощным и старшим в линейке секвенаторов, чем широко используемые MiSeq и NextSeq, а также требует более сложного и трудоемкого биоинформатического анализа. Поэтому в рутинной практике принято использовать небольшие панели генов. С помощью ДНК- и РНК-секвенирования в случае нахождения патогномичных мутаций или слияния можно поставить диагноз. Например, в случае выявления мутации *K27/28M* или слияния *ALK* в опухоли мозга у ребенка мы будем склоняться к диагнозу K27-мутантной глиомы или глиомы младенческого типа соответственно. Также при ДНК- и РНК-секвенировании мы можем предполагать амплификации генов по высокому уровню транскрипции по покрытию и по покрытию при большом количестве копий, при ДНК-секвенировании — увидеть гомозиготную делецию.

ДНК-метилирование было придумано для того, чтобы отличить сходные по гистологической картине детские злокачественные супратенториальные опухоли. Особенно трудным всегда был и остается дифференциальный диагноз между супратенториальной эпендимомой и нейробластомой. Разумеется, с тех пор придуманы и внедрены более быстрые и дешевые способы выявления характерных для эпендимомы сли-

яний, но вот для диагностики нейробластом ничего, кроме ДНК-метилирования, до сих пор не предложено. ДНК-метилирование отлично зарекомендовало себя для диагностики и определения молекулярных групп злокачественных глиом и эмбриональных опухолей, в то время как для глиом низкой степени злокачественности и глионейрональных опухолей скорее выявление мутаций и слияний лучше и быстрее приближит нас к правильному диагнозу [10, 11].

В большинстве случаев ДНК-метилирование позволяет поставить диагноз — метилиационный класс и есть диагноз, но бывают случаи, когда классификатор «не узнает» опухоль, это может быть связано с качеством фиксированной в формалине и залитой в парафин ткани либо с тем, что ранее классификатор никогда не сталкивался с подобной опухолью и есть шанс, что следующая его версия узнает опухоль. Косвенно, рассчитывая по специальным алгоритмам, ДНК-метилирование предсказывает мутационный статус следующих генов: *BCOR* internal tandem duplication, *DICER1*, *H3G34*, *H3K27*, *IDH1/2*, *KIT*, *MYOD1*, *PDGFRA*, *PRKCA* и слияний генов: *BCOR/BCORL1*, *BRD4:LEUTX*, *CIC*-rearranged, Kinase fusion, *MN1:BEND2*, *MN1:CXXC5*, *PATZ1*, *PLAGL1*, *PRKCA*, *VGLL*, *ZFTA*, *ZFTA-RELA*, а судя по пику, возникающему на локусе 7q34, можно предсказать слияние *KIAA::BRAF*. Если выявлено несколько механизмов, приводящих к нарушению, то ДНК-метилирование называет их альтерациями, хотя в большинстве случаев речь идет о мутациях: *ATRX* alteration, *C19MC*-altered (чаще подразумевается амплификация на локусе 19q13.42), *FGFR1*-altered, *FOXR2*-activated, *H3K27*-altered, subtype *EGFR*-altered, *KBTBD4*-altered, *MYB/MYBL1*-altered, *RBI*-altered, *SMARCE1*-altered, *SMARCB1*-altered, *TSC1/TSC2*-altered. Самостоятельно увидеть и оценить количественные изменения на хромосомах (добавки, делеции, амплификации) мы можем на CNVP (copy number variation profiling). Статус метилирования гена *MGMT* (метилирован или не метилирован) оценивается также по специальному алгоритму.

Кроме того, именно благодаря накопленным при анализе структуры метилирования ДНК данным стало возможным описать новые, пока не вошедшие в классификацию ВОЗ опухоли:

- 1) нейроэпителиальная опухоль со слиянием *PATZ1* [12];
- 2) супратенториальная нейроэпителиальная опухоль педиатрического типа со слиянием *PLAGL1* [13];
- 3) *IDH*-мутантная астроцитома при синдроме дефицита системы репарации неспаренных оснований (PMMRDIA) [14];
- 4) эмбриональная опухоль ЦНС с амплификацией *PLAGL1* [15];
- 5) глионейрональная опухоль без дополнительного уточнения (БДУ), подтип А [16];
- 6) *IDH*-мутантная олигосаркома [17];

7) глионейрональная опухоль педиатрического типа со слиянием киназ [18];

8) эмбриональная опухоль ЦНС со слиянием *BRD4-LEUTX* [19];

9) высокодифференцированная нейроэпителиальная опухоль у детей со слиянием генов *CIC* (pediatric-type high-grade neuroepithelial tumor with *CIC* gene fusion) [20];

10) глионейрональная опухоль с альтерацией *ATRX*, слиянием киназ и анапластическими особенностями (glioneuronal tumor with *ATRX* alteration, kinase fusion and anaplastic features, GTAKA) [21].

И, безусловно, следует помнить, что у каждого из перечисленных методов есть свои преимущества и ограничения. Так, одним из важных ограничений является качество исследуемого материала, обусловленного проводкой по спиртам и ксилолам, заливкой в парафин и наличием «живых» опухолевых клеток без воздействия на них коагуляции, некроза, фиброобразования и кровоизлияний. К сожалению, часть парафиновых блоков оказываются непригодными для молекулярных исследований, на ДНК-метилировании это становится заметным уже на этапе сканирования образца: образец плохого качества окрашивается в красный цвет в отличие от нормально сканирующихся опухолей, приобретающих зеленый цвет.

Классификация Всемирной организации здравоохранения глиальных и глионейрональных опухолей у детей

Текущая версия (5-е издание) классификации опухолей ЦНС ВОЗ, действующая с ноября 2021 г., выделяет диффузные и отграниченные глиомы, диффузные глиомы, в свою очередь, подразделяются на глиомы низкой и высокой степени злокачественности, также выделяют глионейрональные опухоли, и особняком стоят эпендимомы, которые также относятся к глиомам, почти не имеют мутаций, за исключением мутации гена *NF2* в спинальных эпендимомах (табл. 1) [3–5].

Текущее издание классификации опухолей ЦНС ВОЗ впервые разделило глиальные опухоли на детские и взрослые, но, как показывает наша рутинная практика, данное деление очень и очень условно: в редких случаях мы наблюдаем *IDH*-мутантные астроцитомы и *IDH*-мутантные с коделецией 1p19q олигодендроглиомы у детей и *MYB*-астроцитомы у взрослых. Исходя из нашего опыта, мы рекомендуем изучать мутационный статус генов *IDH1* и *IDH2* и коделецию 1p19q в детских диффузных глиомах.

Следует помнить, что при тотальном или близком к тотальному удалении некоторых опухолей (диффузная астроцитома с нарушениями *MYB* или *MYBL1*, ангиоцентрическая глиома, полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых и диффузная глиома низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK) могут быть предложены отказ от адьювантной терапии и наблюдение, а в случае их субтотальной

Таблица 1. Перечень глиом различной степени злокачественности согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. (начало)

Table 1. List of gliomas of varying degrees of malignancy according to the 2021 WHO classification of central nervous system (CNS) tumors (beginning)

Нозология <i>Nosology</i>	Степень злокачественности <i>WHO grade</i>	Код по Международной классификации онкологических заболеваний <i>International classification of diseases for oncology</i>
Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли <i>Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors</i>		
Диффузная астроцитома с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>	1	9421/1
Ангиоцентрическая глиома <i>Angiocentric glioma</i>	1	9431/1
PLNTY	1	9413/0
Диффузная LGG MAPK <i>Diffuse LGG MAPK</i>	Не указано в CNS5 <i>Not listed in CNS5</i>	9421/1
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа <i>Pediatric-type diffuse high-grade gliomas</i>		
Диффузная срединная глиома с мутацией <i>H3K27</i> <i>Diffuse midline glioma, H3K27-altered</i>	4	9385/3
Диффузная полушарная глиома с мутацией <i>H3G34</i> <i>Diffuse hemispheric glioma, H3G34-mutant</i>	4	9385/3
HGG H3 wt IDH wt	4	9385/3
Глиома полушарий младенческого типа <i>Infant-type hemispheric glioma</i>	Не указано в CNS5 <i>Not listed in CNS5</i>	9385/3
Ограниченные астроцитарные глиомы <i>Circumscribed astrocytic gliomas</i>		
Пилоцитарная астроцитома <i>Pilocytic astrocytoma</i>	1	9421/1
HGAP	3	9421/3
PXA	2 или/or 3	9424/3
SEGA	1	9384/1
Хордоидная глиома <i>Chordoid glioma</i>	2	9444/1
Астробластома с нарушением <i>MNI</i> <i>Astroblastoma, MNI-altered</i>	Не указано в CNS5 <i>Not listed in CNS5</i>	9430/3
Глионейрональные и нейрональные опухоли <i>Glioneuronal and neuronal tumors</i>		
Ганглиоглиома <i>Ganglioglioma</i>	1	9505/1
Ганглиоцитома <i>Gangliocytoma</i>	1	9492/0
DIG	1	9412/1
DIA	1	9412/1
DNET (или/or DNT)	1	9413/0
Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендро- глиомоподобными особенностями и ядерными кластерами <i>Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters</i>	Не указано в CNS5 <i>Not listed in CNS5</i>	Не определен <i>Not defined</i>
Папиллярная глионейрональная опухоль <i>Papillary glioneuronal tumor</i>	I	9509/1
PFGNT	I	9509/1
Миксоидная глионейрональная опухоль <i>Myxoid glioneuronal tumor</i>	I	9509/1
DLGNT	Не указано в CNS5 <i>Not listed in CNS5</i>	9509/3
MNVNT	1	9509/0
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло) <i>Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)</i>	1	9493/0
Центральная нейроцитома <i>Central neurocytoma</i>	2	9506/1
Экстравентрикулярная нейроцитома <i>Extraventricular neurocytoma</i>	2	9506/1
Липонейроцитома мозжечка <i>Cerebellar liponeurocytoma</i>	2	9506/1

Таблица 1. Перечень глиом различной степени злокачественности согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. (окончание)
Table 1. List of gliomas of varying degrees of malignancy according to the 2021 WHO classification of central nervous system (CNS) tumors (end)

Нозология <i>Nosology</i>	Степень злокачественности <i>WHO grade</i>	Код по Международной классификации онкологических заболеваний <i>International classification of diseases for oncology</i>
Эпендимальные опухоли <i>Ependymal tumors</i>		
Супратенториальная эпендимома БДУ <i>Supratentorial ependymoma, NOS</i>	2 или/or 3	9391/3
Супратенториальная эпендимома со слиянием <i>ZFTA</i> <i>Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive</i>	2 или/or 3	9396/3
Супратенториальная эпендимома со слиянием <i>YAP1</i> <i>Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive</i>	2 или/or 3	9396/3
Эпендимома задней черепной ямки БДУ <i>Posterior fossa ependymoma, NOS</i>	2 или/or 3	9391/3
Эпендимома задней черепной ямки, группа А <i>Posterior fossa ependymoma, group PFA</i>	2 или/or 3	9396/3
Эпендимома задней черепной ямки, группа В <i>Posterior fossa ependymoma, group PFB</i>	2 или/or 3	9396/3
Эпендимома спинного мозга БДУ <i>Spinal ependymoma, NOS</i>	2 или/or 3	9391/3
Эпендимома спинного мозга с амплификацией <i>MYCN</i> <i>Spinal ependymoma, MYCN-amplified</i>	Не определен <i>Not defined</i>	9396/3
Миксопапиллярная эпендимома <i>Мухор</i> <i>Myxopapillary ependymoma</i>	2	9394/1
Субэпендимома <i>Subependymoma</i>	1	9383/1

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: CNS5 – 5-е издание классификации опухолей ЦНС ВОЗ; PLNTY – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых; LGG MAPK – глиома низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK; HGG H3 wt IDH wt – диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа, H3-дикого типа и IDH-дикого типа; HGAP – астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями; PXA – плеоморфная ксантоастроцитомы; SEGA – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы; DIG – десмопластическая инфантильная ганглиоглиомы; DIA – десмопластическая инфантильная астроцитомы; DNET (или DNT) – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; PFGNT – розеткообразующая глионейрональная опухоль; DLGNT – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль; MNVNT – мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль.

Note. Here and in tables 2–4: CNS5 – 5th edition of the World Health Organization classification of tumours of the central nervous system; PLNTY – polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young; LGG MAPK – low-grade glioma, MAPK pathway-altered; HGG H3 wt IDH wt – diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype; HGAP – high-grade astrocytoma with piloid features; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma; SEGA – subependymal giant cell astrocytoma; DIG – desmoplastic infantile ganglioglioma; DIA – desmoplastic infantile astrocytoma; DNET (or DNT) – dysembryoplastic neuroepithelial tumor; PFGNT – rosette-forming glioneuronal tumor; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; MNVNT – multinodular and vacuolating neuronal tumor; NOS – not otherwise specified.

резекции для *MYB*-астроцитомы и ангиоцентрической глиомы следует использовать карбоплатин и винкристин или винбластин, рассмотреть возможность локальной лучевой терапии, для полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых использовать комбинацию BRAF- и MEK- либо FGFR-ингибиторов, а также рассмотреть возможность локальной лучевой терапии, для глиомы MAPK следует использовать карбоплатин и винкристин или винбластин, рассмотреть возможность молекулярной таргетной терапии и локальной лучевой терапии [4].

Молекулярные особенности глиом и глионейрональных опухолей

В диффузной астроцитоме с нарушениями *MYB* или *MYBL1* слияния могут возникать между генами *MYB* и *PCDHGA1*, *MMP16*, *MAML2* либо между *MYBL1* *PCDHGA1*, *MMP16*, *MAML2*. Также описаны слияния *PRKCA::FAT1* и *PRKCA::FAM91A*. Мутации генов не характерны.

Ангиоцентрическая глиома характеризуется слияниями *MYB::QKI* (наиболее часто) и реже *MYB::ESR1*, *MYB::PCDHGA1*. Однако в нашей практической деятельности мы наблюдали случай слияния *MYB::QKI* в глиобластоме *IDH*-дикого типа *RTK1*-подтипа

у 40-летнего мужчины с опухолью области отверстия Монро.

Для полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых характерны позитивная экспрессия CD34 в опухолевых клетках при иммуногистохимическом исследовании, а также мутация *BRAF V600E* и слияния генов *FGFR2* или *FGFR3*, такие как *FGFR2::CTNNA3*, *FGFR2::SHTN1* (*KIAA1598*), *FGFR2::INA* и *FGFR3::TACC3*.

В диффузной глиоме низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK могут встречаться следующие нарушения: внутренняя tandemная дупликация *FGFR1* или мутация *BRAF V600E* и *MAP2K1*, а также слияния следующих генов: *FGFR1*, *FGFR2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* и *MET*.

Диффузная срединная глиома с нарушением *H3K27M* имеет мутацию в гистоне H3 (чаще всего мутация возникает в гене *H3F3A*, вариант K27/27M), также возможны мутации следующих генов: *ACVR1*, *BRAF*, *EGFR*, *FGFR1*, *PIK3CA* и *TP53*.

Диффузная полушарная глиома с *H3G34*-мутацией, или G34-глиобластома, характеризуется мутацией в гене *H3F3A*, вариант G34/35R/V, могут возникать мутации генов *ATRX* и *TP53*.

В диффузной глиоме высокой степени злокачественности детского типа, НЗ-дикого типа и IDH-дикого типа могут возникать мутации и амплификации *PDGFRA* и *EGFR*, а также мутации *TP53*, *NF1*, амплификации *MYCN*.

Глиома полушарий младенческого типа характеризуется отсутствием мутаций и слияниями RTK (receptor tyrosine kinase): *NTRK*, *ROS1*, *ALK* или *MET*.

Типичная абберация для пилоидной астроцитомы — слияние *KIAA1549::BRAF*. Также описывают слияния *BRAF* с другими партнерами, инсерции (вставки) *BRAF*, *KRAS*-мутации, мутации или слияние *FGFR1* (р. N546K и р. K656E, *FGFR1::TACC1*), редкие перестройки *NTRK*, слияние *RAF1::SRGAP3*. Нарушения часто связаны с локализацией опухоли: слияние *KIAA1549::BRAF* чаще находят в опухолях мозжечка, в то время как мутация *BRAF* р. V600E чаще встречается в супратенториальных опухолях.

Диагностировать астроцитому высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями можно методом метилирования ДНК, молекулярные нарушения повторяют те, что возникают в типичных пилоидных астроцитомах и других глиальных и глионейрональных опухолях: мутации и делеции *NF1*, слияние *KIAA1549::BRAF*, мутация *BRAF* р. V600E, мутации *FGFR1* р. K656E/N или р. N546D/K, слияние *FGFR1::TACC1* и мутация *KRAS*.

Плеоморфная ксантоастроцитома — приблизительно 60–80 % опухолей имеют мутацию *BRAF* р. V600E, а 94 % — гомозиготную делецию *CDKN2A/CDKN2B*. Возможны и другие нарушения в гене *BRAF* (замены и слияния, но не *KIAA1549::BRAF*). Возможны перестройки *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RAF1*, мутации *NF1*, *TERT*.

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома связана с туберозным склерозом, мутациями (соматическими или герминальными) генов *TSC1* и *TSC2* и активацией пути mTOR.

Для хордоидной глиомы патогномонична мутация *PRKCA* р. D463H.

Астробластома с нарушением *MN1* — характерное слияние *MN1::BEND2* очень сложно поймать методом FISH или полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, при возможности целесообразнее проводить ДНК-метилирование. Опухоли со слияниями *MN1::CXXC5* и *EWSR1::BEND2*, скорее всего, не являются астробластомами.

В ганглиоглиомах находят мутацию *BRAF* V600E и в редких случаях могут быть слияния *BRAF*, *RAF1*, *FGFR1*, *FGFR2*.

Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома — слияния или мутации генов *BRAF* (с другим партнером, нежели *KIAA1549*) и *RAF1*. Описаны редкие слияния *ALK* или *NTRK*.

Наиболее типичное нарушение для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли — мутация гена *FGFR1*, а также нарушения внутренней tandemной дупликации или тирозинкиназного домена гена

FGFR1, могут развиваться слияние *FGFR1::TACC1* или мутация *BRAF* V600E.

Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами характеризуется отсутствием иммуногистохимической экспрессии GFAP и моносомией хромосомы 14, какие-либо мутации и слияния не описаны. Диагностируется с помощью ДНК-метилирования.

Папиллярная глионейрональная опухоль диагностируется на основе патогномоничного слияния гена *PRKCA* (в основном *SLC44A1::PRKCA*).

В розеткоформирующей глионейрональной опухоли наблюдается сосуществование мутаций генов *FGFR1* и *PIK3CA* (или *PIK3R1*) или *NF1*.

Миксоидная глионейрональная опухоль характеризуется мутацией гена *PDGFRA* р. K385I/L.

Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль — потеря 1p, слияния *KIAA1549::BRAF*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* и *RAF1*.

Мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль — редчайшая опухоль с нарушениями в MAPK-пути, но не мутацией *BRAF* V600E, характерны, скорее, мутация *MAP2K* и слияния *FGFR2*.

Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта—Дюкло) имеет мутацию (герминальную или соматическую) *PTEN*, в случае герминальной мутации речь идет о синдроме Коудена (синдром *PTEN*-гамартомы).

Экстравентрикулярная нейроцитома имеет слияние *FGFR1::TACC1*.

На сегодняшний день в ганглиоцитомах, центральных нейроцитомах и липонейроцитомах мозжечка характерные мутации и слияния не описаны, вероятно, из-за низкой частоты встречаемости.

Супратенториальная эпендимома диагностируется по наличию вариантов слияний *ZFTA* и *YAP1*. Инфратенториальные эпендимомы делятся на 2 группы: А (дети, сбалансированный геном, прогностически хуже, чем группа В) и В (взрослые, множественные добавки и делеции в геноме). Потеря хромосомы 13q считается неблагоприятным признаком в группе В. В спинальных эпендиомемах следует изучать мутацию гена *NF2* и амплификацию *MYCN*. Миксопапиллярная эпендимома и субэпендимома лишены каких-либо значимых диагностических и прогностических нарушений.

Возможная панель генов для изучения мутаций и слияний в опухолях центральной нервной системы методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения

На основе вышеизложенных данных о мутациях и слияниях в детских глиальных и глионейрональных опухолях целесообразными для изучения нам представляются следующие панели генов.

Панель для выявления мутаций генов:

ACVR1, *ALK*, *APC*, *ATRX*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN2A*, *CDKN2B*,

CIC, CTNNB1, DDX3X, DICER1, ELP1, EGFR, FGFR1, FGFR TDK, FGFR2, FGFR3, FOXR2, FUBP1, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, IDH1, IDH2, KBTBD4, KDM6A, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MYB, MYBL1, MYC, MYCN, NF1, NF2, NOTCH1, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PABL2, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PTCH1, PTCH2, PTEN, POLE, RAF1, RB1, ROS1, SETD2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE, SMO, SUFU, TSC1, TSC2, TERT, TP53, VHL; EGFRv3 (делеции со 2-го по 7-й экзоны) и вставка BCOR (internal tandem duplication).

Панель для определения слияний генов:

ALK, BRAF, FAM 131B::BRAF, BRD4::CREBBP, CIC::DUX4, CIC::FOXO4, CIC::LEUTX, CIC::NUTM1, CIC::NUTM2A, EGFR::SEPTIN14, EWSR1::BEND2, EWSR1::CREB1, EWSR1::ATF1, EWSR1::CREM, EWSR1::FLI1, EWSR1::ERG, EWSR1::ETV1, EWSR1::ETV4, EWSR1::E1AF, EWSR1::FEV, EWSR1::PATZ, EWSR1::PLAGL1, FGFR1::TACC1, FGFR1, FGFR2::CTNNA3, FGFR2::SHTN1, FGFR2::KIAA1598, FGFR2::INA, FGFR2, FGFR3::TACC3, FOXR2, JPX::FOXR, LOC550643::FOXR2, FUS::CREB1, FUS::ATF1, FUS::CREM, FUS::FLI1, FUS::ERG, FUS::ETV1, FUS::ETV4, FUS::E1AF, FUS::FEV, HEY1::NCOA2, KIAA1549::BRAF, CLIP2::MET, MET::PTPRZ1, TFG::MET, MET, MIRLET7BHG, MN1::BEND2, MN1::CXXC5, MYB::PCDHGA1, MYB::MMP16, MYB::MAML2, C8orf34::MYBL1, MYBL1::PCDHGA1, MYBL1::MMP16, MYBL1::MAML2, MYB::QKI, MYB::ESR1, MYB::PCDHGA1, MYO5A::NTRK3, MYO9B, NAB2::STAT6, NCOA2, NTRK1, BCAN::NTRK1, NFASC::NTRK1, TPM3::NTRK1, NTRK2, AFAP1::NTRK2, ABL4::NTRK2, NACC2::NTRK2, NAV1::NTRK2, QKI::NTRK2, VCL::NTRK2, NTRK3, BTBD1::NTRK3, ETV6::NTRK3, PAX3::FOXO1, PAX7::FOXO1, PRKCA::FAT1, PRKCA::FAM91A, RAF1, ATG7::RAF1, FYCO1::RAF1, QKI::RAF1, SRGAP3::RAF1, ROS1, SH3PXD2A::HTRA1, SLC44A1::PRKCA, TERT, TTYH1, VGLL2, YAP1::MAMLD1, YAP1-FAM118B, YAP1, ZFTA::RELA, c11orf95::RELA, ZFTA-MAML2 5-2, 5-1, ZFTA-MAML3, ZFTA-NCOA2.

Обзор панели Foundation One

В настоящий момент мы лишь на пути к внедрению этих панелей в нашу рутинную практику и сейчас пользуемся прекрасной, но несколько избыточной (содержит более 300 генов) для опухолей ЦНС панелью Foundation One, разработанной для таргетной терапии соматических карцином. Удобство данной панели заключается в том, что для многих выявленных нарушений предлагается таргетный препарат.

Либо мы можем поочередно исследовать вышеописанные нарушения методами секвенирования по Сэнгеру, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и FISH.

Исследование Foundation One включает в себя поиск мутаций, перестроек (через ДНК-секвенирование), оценку статуса гомологичной рекомбинации (не используется для опухолей ЦНС), LOH (редко

используется для опухолей ЦНС), микросателлитной нестабильности (для большинства опухолей ЦНС неактуальна) и мутационной нагрузки опухоли (подавляющее большинство опухолей ЦНС имеют низкую мутационную нагрузку).

Панели NGS имеют удивительное свойство: программа способна достроить партнера слияния, даже если его нет в списке генов. Впервые мы столкнулись с этим при использовании собственной панели и обнаружили слияние *BRAF::EPB41L2*, а совсем недавно получили заключение Foundation One с выявленным слиянием *CIC::DUX4*, хотя ген *DUX4* отсутствует в перечне генов Foundation One.

Заключение молекулярного патолога

В настоящее время мы отмечаем, что диагностика опухолей любой локализации становится все более не гистологической, но молекулярной, и патологам следует работать в тесной связке с молекулярными биологами и постепенно приобретать новые знания и навыки, шаг за шагом превращаясь в молекулярных патологов. Кроме того, именно заключение патолога имеет юридическую силу, в то время как большинство заключений биологических и генетических лабораторий сопровождается припиской мелким шрифтом о том, что заключение не является диагнозом и должно быть интерпретировано лечащим врачом, т. е. онкологом.

В идеале заключение нейропатолога должно содержать информацию не только о гистологических и иммуногистохимических особенностях опухоли, но и обо всех выявленных молекулярных особенностях, однако в реальной ситуации объективно это трудновыполнимо. Классификация опухолей ЦНС ВОЗ рекомендует нам алгоритм построения послойного/многоуровневого или интегрированного диагноза, включающего следующие уровни/поля: локализацию опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, степень злокачественности (CNS WHO grade от I до IV), молекулярную информацию с подробным описанием полученных результатов, методов исследования и анализа результатов либо с указанием, что в парафиновом блоке недостаточно материала для проведения молекулярных исследований. Это особенно важно в связи с тем, что опухолевая ткань может последовательно, но не одновременно (без запрещенного разделения единого материала на несколько парафиновых блоков) изучаться в разных лабораториях с разными возможностями и ограничениями. Если проведение дополнительных молекулярных исследований было невозможно, следует добавить к диагнозу аббревиатуру БДУ (NOS), либо в случае, если полученные молекулярные результаты не укладываются в текущие представления об опухолях (например, гистологически — олигодендроглиома, молекулярно — дикий тип генов *IDH1/2* и наличие коделеции *1p19q*), следует склониться к неклассифицируемой опухоли.

Дискутабельным остается вопрос — должны ли патологи вносить информацию в заключение о существовании препаратов-ингибиторов выявленного нарушения

(мутации, слияния, амплификации), разумеется, ссылаясь на рекомендации обществ/ассоциаций онкологов, необходимость проведения онкологического консилиума и доступность препарата в Российской Федерации. Практика показывает, что подобную информацию (при ее наличии) лучше добавлять в заключение.

Важным аспектом остаются простота и ясность заключения патолога, заключение должно быть понятно не только коллегам, но и пациентам.

Таргетная терапия

Несмотря на токсичность, таргетная терапия находит все более широкое применение. Уже ставшие рутинными BRAF- и MEK-ингибиторы успешно дополняются mTOR-ингибитором эверолимусом для лечения астроblastом, папиллярной опухоли пинеальной области и менингиом, а ингибиторы FGFR1 находят свое место в лечении K27-мутантных глиом. Многообещающей кажется и иммунотерапия злокачественных глиом ниволумабом при так редко выявляемой выраженной экспрессии PD-L1. Для удобства мы суммировали данные о таргетной терапии и мутациях в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС в табл. 2. Отдельно мутации в глиомах и глионейрональных опухолях представлены в табл. 3, слияния в опухолях ЦНС — в табл. 4.

Заключение

Диагностика и лечение опухолей ЦНС, особенно у пациентов детского возраста, по сей день являются сложной проблемой, несмотря на достигнутый в онкологии и молекулярной биологии прогресс. Мы понимаем, что каждая опухоль достойна быть исследуемой с помощью дорогих долгосрочных высокомолекулярных методик, но также очень важно вовремя начать адъювантное или таргетное лечение и еще более важно — избежать назначения ненужной терапии с ее будущими осложнениями, ограничившись лишь наблюдением.

Диагностика и лечение опухолей ЦНС, особенно у пациентов детского возраста, — это командная работа, основанная на уважительном взаимодействии специалистов, обсуждении опухолей и немедленном разрешении сомнений в правильности поставленного патологом диагноза во избежание получения пациентом неверной, ненужной терапии.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Благотворительному фонду Константина Хабенского за поддержку в проведении молекулярных исследований опухолей ЦНС у детей.

Таблица 2. Таргетная терапия и мутации в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС (начало)

Table 2. Targeted therapy and mutations in glial and glioneuronal tumors of the CNS (beginning)

Нарушение Disturbance	Таргетный препарат Targeted therapy	Ссылка на источник Source link	Нозология Nosology
Мутация <i>BRAF</i> p.V600E <i>BRAF</i> p. V600E mutation	Дабрафениб, траметиниб, вемурафениб <i>Dabrafenib, trametinib, vemurafenib</i>	[2, 22–29]	Ганглиоглиома/ <i>ganglioglioma</i> , глиобластома/ <i>glioblastoma</i> , пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , DIG/DIA (<i>BRAF</i> V600D), DNET, HGAP, K27-мутантная глиома/ <i>glioma K27-mutant</i> , LGG MAPK, MNVT, PLNTY, PXA
<i>KIAA1549::BRAF</i> слияние <i>KIAA1549::BRAF</i> gene fusion	Селуметиниб, товографениб <i>Selumetinib, tovorafenib</i>	[2, 30–32]	DLGNT, пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , HGAP
Соматические негерминальные нарушения <i>NF1</i> — чаще мутация и делеция <i>NF1</i> somatic non-germline disorders — most often mutation and deletion	МЕК-ингибиторы <i>MEK inhibitors</i>	[2, 33]	Ганглиоглиома/ <i>ganglioglioma</i> , пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> /with the mutation <i>FGFR1</i>)
Слияния и мутации <i>ALK</i> <i>ALK</i> gene fusion and mutation	Кризотиниб, алектиниб, церитиниб <i>Crizotinib, alectinib, ceritinib</i>	[2, 34]	Глиома полушарий младенческого типа, DIG/DIA <i>Infant-type hemispheric glioma, DIG/DIA</i>
Слияния <i>FGFR1</i> и <i>FGFR3</i> , мутации <i>FGFR1</i> N546K, K656E <i>FGFR1</i> and <i>FGFR3</i> fusions, <i>FGFR1</i> mutations N546K, K656E	Эрдафитиниб <i>Erdafitinib</i>	[2, 35]	Слияние <i>FGFR1::TACC1</i> : экстравентрикулярная нейроцитоза, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, HGAP. Слияние <i>FGFR1</i> : LGG MAPK, ганглиоглиома. Слияние <i>FGFR3::TACC3</i> : глиобластома IDH-дикого типа, PLNTY. Мутация <i>FGFR1</i> : пилоидная астроцитоза, DNET (ITD TDK <i>FGFR1</i>), HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK (ITD TDK <i>FGFR1</i>); RFGNT (мутациями <i>PIK3CA</i> (реже <i>PIK3R1</i>) или <i>NF1</i>) <i>FGFR1::TACC1</i> fusion: extraventricular neurocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, HGAP. <i>FGFR1</i> fusion: LGG MAPK, ganglioglioma. <i>FGFR3::TACC3</i> fusion — IDH-wild-type glioblastoma, PLNTY. <i>FGFR1</i> mutation: pilocytic astrocytoma; DNET (ITD TDK <i>FGFR1</i>); HGAP; K27-mutant glioma; LGG MAPK (ITD TDK <i>FGFR1</i>); RFGNT (together with <i>PIK3CA</i> (less commonly <i>PIK3R1</i>) or <i>NF1</i> mutations)

Таблица 2. Таргетная терапия и мутации в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС (окончание)

Table 2. Targeted therapy and mutations in glial and glioneuronal tumors of the CNS (end)

Нарушение <i>Disturbance</i>	Таргетный препарат <i>Targeted therapy</i>	Ссылка на источник <i>Source link</i>	Нозология <i>Nosology</i>
<i>MET</i> : экзон 14 пропуск/потеря, слияния, амплификации <i>MET: exon 14 skipping/loss, fusions, amplifications</i>	<i>MET</i> -ингибиторы <i>MET inhibitors</i>	[1, 2]	Глиобластома IDH-дикого типа (<i>MET::PTPRZ1</i>), глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK IDH-wild-type glioblastoma (<i>MET::PTPRZ1</i>), infant-type hemispheric glioma, LGG MAPK
Слияния и мутации <i>NTRK1–3</i> <i>NTRK1–3 fusions and mutations</i>	Ларотректиниб, энтретиниб <i>Larotrectinib, entrectinib</i>	[2, 36, 37]	Глиобластома IDH-дикого типа, глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK, ганглионейробластома, DLGNT, DIG/DIA, пилоидная астроцитомы, PXA <i>Glioblastoma IDH-wild type; hemispheric glioma infantile type, LGG MAPK, ganglioneuroblastoma, DLGNT, DIG/DIA, pilocytic astrocytoma, PXA</i>
Амплификации, мутации, слияния <i>PDGFRA</i> <i>PDGFRA amplifications, mutations, fusions</i>	<i>PDGFRA</i> -ингибиторы <i>PDGFRA inhibitors</i>	[1, 2]	HGG H3 wt IDH wt MGNT (<i>PDGFRA</i> p.K385I или/or p.K385IL)
Слияния <i>ROS1</i> <i>ROS1 fusions</i>	Кризотиниб, энтретиниб <i>Crizotinib, entrectinib</i>	[2]	Глиома полушарий младенческого типа <i>Infant-type hemispheric glioma</i>
Амплификации <i>CDK4/6</i> <i>CDK4/6 amplifications</i>	<i>CDK4/6</i> -ингибиторы <i>CDK4/6 inhibitors</i>	[2]	Злокачественные глиомы <i>Malignant gliomas</i>
Мутации <i>TSC1/2</i> в составе синдрома tuberозного склероза <i>TSC1/2 mutations in TSC syndrome</i>	Эверолимус, сиролimus <i>Everolimus, sirolimus</i>	[2]	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы <i>ubependymal giant cell astrocytoma</i>
Мутации <i>TSC1/2</i> в составе синдрома tuberозного склероза <i>TSC1/2 mutations in TSC syndrome</i>	<i>mTOR</i> -ингибиторы <i>mTOR inhibitors</i>	[2]	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы <i>Subependymal giant cell astrocytoma</i>
<i>MMR</i> deficiency, <i>POLE</i> alterations, <i>TMB</i> -high germline or <i>TMB</i> -high treatment induce	Ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб <i>Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab</i>	[2]	Злокачественные глиомы <i>Malignant gliomas</i>
<i>IDH</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>RAD51</i>	<i>PARP</i> -ингибиторы <i>PARP inhibitors</i>	[2, 38]	Злокачественные глиомы и медуллобластомы <i>Malignant gliomas and medulloblastomas</i>
Мутация K27 в H3.3 <i>Mutation K27 to H3.3</i>	CAR-T-клетки, панобиностат (HDAC-ингибитор) <i>ONC201</i> <i>CAR T-cell Panobinostat (HDAC inhibitor) ONC201</i>	[39, 40]	K27-мутантная глиома <i>Glioma, K27-mutant</i>
<i>IDH1</i>	Ворасидениб <i>Vorasidenib</i>	[41]	Астроцитомы, олигодендроглиомы <i>Astrocytoma, oligodendroglioma</i>
<i>IDH2</i>	Ворасидениб <i>Vorasidenib</i>	[41]	Астроцитомы (реже), олигодендроглиомы (чаще) <i>Astrocytoma is less common, oligodendroglioma is more common</i>
<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CA</i> - и <i>mTOR</i> -ингибиторы <i>PIK3CA and mTOR inhibitors</i>	[42]	Глиобластома, олигодендроглиомы, K27-мутантная глиома, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i>) <i>Glioblastoma, oligodendroglioma, K27-mutant glioma, RFGNT (with FGFR1 mutation)</i>
Выраженная экспрессия PD-L1 <i>Strong PD-L1 expression</i>	Ингибитор иммунных контрольных точек ниволумаб <i>Immune-checkpoint inhibitors nivolumab</i>	[43]	Злокачественные глиомы <i>Malignant gliomas</i>

Таблица 3. Мутации в глиомах и глионейрональных опухолях

Table 3. Mutations in gliomas and glioneuronal tumors

Мутация <i>Mutations</i>	Нозология, в которой встречается данная мутация <i>Nosology in which this mutation occurs</i>
<i>ACVR1</i>	K27-мутантная глиома <i>Glioma, K27-mutant</i>
<i>ATRX</i>	Астроцитомы, G34-глиобластома <i>Astrocytoma, G34 glioblastoma</i>
<i>BRAF</i>	Ганглиоглиома, глиобластома, пилоидная астроцитомы, DIG/DIA (<i>BRAF V600D</i>), DNET, HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK, MNVNT, PLNTY, PXA <i>Ganglioglioma, glioblastoma, pilocytic astrocytoma, DIG/DIA (BRAF V600D), DNET, HGAP, K27-mutant glioma, LGG MAPK, MNVNT, PLNTY, PXA</i>
<i>CIC</i>	Олигодендроглиома <i>Oligodendroglioma</i>
<i>EGFR</i>	HGG H3 wt IDH wt, K27-мутантная глиома <i>HGG H3 wt IDH wt, K27 mutant glioma</i>
<i>FGFR1</i>	Пилоидная астроцитомы, DNET (ITD TDK FGFR1), HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK (ITD TDK FGFR1), RFGNT (с мутациями <i>PIK3CA</i> (реже <i>PIK3R1</i>) или <i>NF1</i>) <i>Pilocytic astrocytoma, DNET (ITD TDK FGFR1), HGAP, K27-mutant glioma, LGG MAPK (ITD TDK FGFR1), RFGNT (together with PIK3CA (less commonly PIK3R1) or NF1 mutations)</i>
<i>H3F3A (H3.3)</i>	K27-мутантная глиома <i>K27-mutant glioma</i>
<i>HISH1H3B</i>	K27-мутантная глиома <i>K27-mutant glioma</i>
<i>HISH1H3C</i>	K27-мутантная глиома <i>K27-mutant glioma</i>
<i>H3F3A H3 G34</i>	G34-глиобластома <i>G34 glioblastoma</i>
<i>IDH1</i>	Астроцитомы, олигодендроглиома <i>Astrocytoma, oligodendroglioma</i>
<i>IDH2</i>	Астроцитомы (реже), олигодендроглиома (чаще) <i>Astrocytoma is less common, oligodendroglioma is more common</i>
<i>KRAS</i>	Ганглиоглиома, пилоидная астроцитомы, HGAP <i>Ganglioglioma, piloid astrocytoma, HGAP</i>
<i>MAP2K1</i>	MNVNT, PLNTY
<i>mTOR</i>	SEGA
<i>NF1</i>	Ганглиоглиома, пилоидная астроцитомы, HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i>) <i>Ganglioglioma, pilocytic astrocytoma, HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (with FGFR1 mutation)</i>
<i>NF2</i>	Герминальные и спорадические мутации <i>NF2</i> возникают в спинальных эпендимомы <i>Germline and sporadic NF2 mutations occur in spinal ependymomas</i>
<i>PDGFRA</i>	HGG H3 wt IDH wt, MGNT (PDGFRA p.K385I или p.K385IL
<i>PIK3CA</i>	Глиобластома, олигодендроглиома, K27-мутантная глиома, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i>) <i>Glioblastoma, oligodendroglioma, K27-mutant glioma, RFGNT (associated with FGFR1 mutation)</i>
<i>PIK3R1</i>	RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i>) <i>RFGNT (associated with FGFR1 mutation)</i>
<i>PRKCA p.D463H</i>	Хордоидная глиома <i>Chordoid glioma</i>
<i>PTEN</i>	Глиобластома, диспластическая ганглиоцитомы мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло) <i>Glioblastoma, dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)</i>
<i>RAF1</i>	DIG/DIA
<i>TSC1</i>	SEGA
<i>TSC2</i>	SEGA
<i>TERT</i>	Глиобластома, олигодендроглиома <i>Glioblastoma, oligodendroglioma</i>
<i>TP53</i>	HGG H3 wt IDH wt, PXA Астроцитомы, глиобластома, G34-глиобластома, HGG H3 wt IDH wt, K27-мутантная глиома <i>Astrocytoma, glioblastoma, G34 glioblastoma, HGG H3 wt IDH wt, K27-mutant glioma</i>

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (начало)

Table 4. Fusions in CNS tumors (beginning)

Слияние <i>Fusion</i>	Нозология, в которой встречается данная мутация <i>Nosology in which this mutation occurs</i>
<i>ALK</i>	Глиома полушарий младенческого типа/ <i>infant-type hemispheric glioma, DIG/DIA</i>
Слияния гена <i>BRAF</i> , но не с <i>KIAA1549</i> <i>BRAF gene fusions but not with KIAA1549</i>	DIG/DIA
<i>BRD4::CREBBP</i>	Эмбриональные опухоли ЦНС БДУ <i>Embryonal tumors of the CNS NOS</i>
<i>CIC::DUX4</i>	Саркома с перестройкой <i>CIC</i> <i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>
<i>CIC::FOXO4</i>	Саркома с перестройкой <i>CIC</i> <i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>
<i>CIC::LEUTX</i>	Саркома с перестройкой <i>CIC</i> <i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>
<i>CIC::NUTM1</i>	Саркома с перестройкой <i>CIC</i> <i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>
<i>CIC::NUTM2A</i>	Саркома с перестройкой <i>CIC</i> <i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>
<i>EGFR::SEPTIN14</i>	Глиобластома IDH-дикого типа <i>IDH-wild-type glioblastoma</i>
<i>EWSR1::BEND2</i>	Нозология не определена <i>Nosology not defined</i>
<i>EWSR1::CREB1</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>
<i>EWSR1::ATF1</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>
<i>EWSR1::CREM</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>
<i>EWSR1::FLI1</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>EWSR1::ERG</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>EWSR1::ETV1</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>EWSR1::ETV4 (E1AF)</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>EWSR1::FEV</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>FGFR1::TACC1</i>	Экстравентрикулярная нейроцитома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, HGAP <i>Extraventricular neurocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, HGAP</i>
<i>FGFR1</i>	LGG MAPK, ганглиоглиома/ganglioglioma
<i>FGFR2::CTNNA3</i>	PLNTY
<i>FGFR2::SHTN1 (KIAA1598)</i>	PLNTY
<i>FGFR2::INA</i>	PLNTY
<i>FGFR2</i>	LGG MAPK, MNVNT, ганглиоглиома/ganglioglioma
<i>FGFR3::TACC3</i>	Глиобластома IDH-дикого типа, PLNTY <i>Glioblastoma IDH-wild-type, PLNTY</i>
FOXR2-перестройки <i>FOXR2 rearrangement</i>	Нейробластома ЦНС с активацией <i>FOXR2</i> <i>CNS neuroblastoma with FOXR2 activation</i>
<i>FUS::CREB1</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (продолжение)

Table 4. Fusions in CNS tumors (continued)

Слияние <i>Fusion</i>	Нозология, в которой встречается данная мутация <i>Nosology in which this mutation occurs</i>
<i>FUS::ATF1</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>
<i>FUS::CREM</i>	Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i> <i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>
<i>FUS::FLI1</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>FUS::ERG</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>FUS::ETV1</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>FUS::ETV4 (E1AF)</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>FUS::FEV</i>	Саркома Юинга <i>Ewing's sarcoma</i>
<i>HEY1::NCOA2</i>	Мезенхимальная хондросаркома <i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>
<i>KIAA1549::BRAF</i>	DLGNT, пилоидная астроцитомы/pilocytic astrocytoma, HGAP
<i>MET::PTPRZ1</i>	Глиобластома IDH-дикого типа <i>IDH-wild-type glioblastoma</i>
<i>MET</i>	Глиома полушарий младенческого типа/ <i>infant-type hemispheric glioma, LGG MAPK</i>
<i>MIRLET7BHG</i>	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками <i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>
<i>MN1::BEND2</i>	Астробластома с нарушением <i>MN1</i> <i>Astroblastoma, MN1-altered</i>
<i>MN1::CXXC5</i>	Нозология не определена, возможно, нейроэпителиальная опухоль, <i>MN1::CXXC5</i> (novel) <i>Nosology is not defined, possibly neuroepithelial tumor, MN1::CXXC5-fused (novel)</i>
<i>MYB::PCDHGA1</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>MYB::MMP16</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>MYB::MAML2</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>MYBL1::PCDHGA1</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> , ангиоцентрическая глиома <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered, angiocentric glioma</i>
<i>MYBL1::MMP16</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>MYBL1::MAML2</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>MYB::QKI</i>	Ангиоцентрическая глиома, глиобластома IDH-дикого типа <i>Angiocentric glioma, IDH-wild-type glioblastoma</i>
<i>MYB::ESR1</i>	Ангиоцентрическая глиома <i>Angiocentric glioma</i>
<i>MYB::PCDHGA1</i>	Ангиоцентрическая глиома <i>Angiocentric glioma</i>
<i>MYO5A::NTRK3</i>	Ганглионейробластома <i>Ganglioneuroblastoma</i>

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (окончание)

Table 4. Fusions in CNS tumors (end)

Слияние <i>Fusion</i>	Нозология, в которой встречается данная мутация <i>Nosology in which this mutation occurs</i>
<i>MYO9B</i>	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками <i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>
<i>NAB2::STAT6</i>	Солитарная фиброзная опухоль <i>Solitary fibrous tumor</i>
<i>NCOA2</i>	Веретеноклеточная или склерозирующая рабдомиосаркома <i>Spindle cell or sclerosing rhabdomyosarcoma</i>
<i>NTRK1–3</i>	Глиобластома IDH-дикого типа, глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK, ганглионейробластома, DLGNT, DIG/DIA, пилоидная астроцитомы, PXA <i>IDH-wild-type glioblastoma; infantile-type hemispheric glioma, LGG MAPK, ganglioneuroblastoma, DLGNT, DIG/DIA, pilocytic astrocytoma, PXA</i>
<i>PAX3::FOXO1</i>	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>
<i>PAX7::FOXO1</i>	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>
<i>PRKCA::FAT1</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями MYB или MYBL1 <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>PRKCA::FAM91A</i>	Диффузная астроцитомы с нарушениями MYB или MYBL1 <i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>
<i>RAF1</i>	Ганглиоглиомы/ganglioglioma, DLGNT, DIG/DIA, PXA
<i>RAF1::SRGAP3</i>	Пилоидная астроцитомы <i>Piloid astrocytoma</i>
<i>ROS1</i>	Глиома полушарий младенческого типа <i>Infant-type hemispheric glioma</i>
<i>SH3PXD2A::HTRA1</i>	Шваннома <i>Schwannoma</i>
<i>SLC44A1::PRKCA</i>	Папиллярная глионейрональная опухоль <i>Papillary glioneuronal tumor</i>
<i>TERT</i>	Менингиома <i>Meningioma</i>
<i>TTYH1</i>	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками <i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>
<i>VGLL2</i>	Веретеноклеточная или склерозирующая рабдомиосаркома <i>Spindle cell or sclerosing rhabdomyosarcoma</i>
<i>YAP1::MAMLD1</i>	Супратенториальная эпендимомы <i>Supratentorial ependymoma</i>
<i>YAP1</i>	Менингиома <i>Meningioma</i>
<i>ZFTA::RELA</i>	Супратенториальная эпендимомы <i>Supratentorial ependymoma</i>
<i>ZFTA–MAML2 5–2, 5–1</i>	Супратенториальная эпендимомы <i>Supratentorial ependymoma</i>
<i>ZFTA–MAML3</i>	Супратенториальная эпендимомы <i>Supratentorial ependymoma</i>
<i>ZFTA–NCOA2</i>	Супратенториальная эпендимомы <i>Supratentorial ependymoma</i>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel B.I., Duke E.S., Kilburn L.B., Packer R.J. Molecular-targeted therapy for childhood low-grade glial and glioneuronal tumors. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3251–62. doi: 10.1007/s00381-024-06486-6. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38877124.
2. Capper D., Reifenger G., French P.J., Schweizer L., Weller M., Touat M., Niclou S.P., Euskirchen P., Haberler C., Hegi M.E., Brandner S., Le Rhun E., Rudà R., Sanson M., Tabatabai G., Sahm F., Wen P.Y., Wesseling P., Preusser M., van den Bent M.J. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813–26. doi: 10.1093/neuonc/noad008. PMID: 36632791; PMCID: PMC10158123.
3. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
4. Horbinski C., Berger T., Packer R.J., Wen P.Y. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumors. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(9):515–29. doi: 10.1038/s41582-022-00679-w. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729337.
5. d'Amati A., Bargiacchi L., Rossi S., Carai A., Bertero L., Barresi V., Errico M.E., Buccoliero A.M., Asioli S., Marucci G., Del Baldo G., Mastronuzzi A., Miele E., D'Antonio F., Schiavello E., Biassoni V., Massimino M., Gessi M., Antonelli M., Gianni F. Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists? *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1268038. doi: 10.3389/fnmol.2024.1268038. Erratum in: *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1411360. doi: 10.3389/fnmol.2024.1411360. PMID: 38544524; PMCID: PMC10966132.
6. Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnaty R., Guerreiro Stucklin A., Zhukova N., Arnoldo A., Ryall S., Ling C., McKeown T., Loukides J., Cruz O., de Torres C., Ho C.Y., Packer R.J., Tatevossian R., Qaddoumi I., Harrell J.H., Dalton J.D., Mulcahy-Levy J., Foreman N., Karajannis M.A., Wang S., Snuderl M., Nageswara Rao A., Giannini C., Kieran M., Ligon K.L., Garre M.L., Nozza P., Mascelli S., Raso A., Mueller S., Nicolaides T., Silva K., Perbet R., Vasiljevic A., Faure Conter C., Frappaz D., Leary S., Crane C., Chan A., Ng H.K., Shi Z.F., Mao Y., Finch E., Eisenstat D., Wilson B., Carret A.S., Hauser P., Sumerauer D., Krskova L., Larouche V., Fleming A., Zelcer S., Jabado N., Rutka J.T., Dirks P., Taylor M.D., Chen S., Bartels U., Huang A., Ellison D.W., Bouffert E., Hawkins C., Tabori U. Therapeutic and prognostic implications of *BRAF* V600E in Pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2934–41. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28727518; PMCID: PMC5791837.
7. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Снигирева Г.П., Горелышев С.К., Желудкова О.Г., Голанов А.В. Новый тип слияния генов *BRAF::EPB41L2* в пилоидной астроцитоме задней черепной ямки. Краткое сообщение. *Архив патологии.* 2022;84(5):40–2. doi: 10.17116/20228405140. [Ryzhova M.V., Shaikhaev E.G., Snigireva G.P., Gorelyshev S.K., Zheludkova O.G., Golanov A.V. Novel *BRAF::EPB41L2* gene fusion in posterior fossa pilocytic astrocytoma. Brief communication. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(5):40–2. (In Russ.)].
8. Cloutier J.M., Al-Rohil R.N., Patel R.M., Ko J.S., Linos K. Ancillary tools for the diagnosis of *CIC*-rearranged sarcoma: a comprehensive review. *J Cutan Pathol.* 2025;52(4):324–31. doi: 10.1111/cup.14792. Epub 2025 Feb 8. PMID: 39921488.
9. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Danilenko M., Hill R.M., Crosier S., Ryan S.L., Williamson D., Castle J., Hicks D., Kool M., Milde T., Korshunov A., Pfister S.M., Bailey S., Clifford S.C. Molecular and clinical heterogeneity within *MYC*-family amplified medulloblastoma is associated with survival outcomes: a multicenter cohort study. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):222–36. doi: 10.1093/neuonc/noae178. PMID: 39377358; PMCID: PMC11726341.
10. Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии.* 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/20228403165. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(3):65–75. (In Russ.)].
11. Capper D., Stichel D., Sahm F., Jones D.T.W., Schrimpf D., Sill M., Schmid S., Hovestadt V., Reuss D.E., Koelsche C., Reinhardt A., Wefers A.K., Huang K., Sievers P., Ebrahimi A., Schöler A., Teichmann D., Koch A., Hänggi D., Unterberg A., Platten M., Wick W., Witt O., Milde T., Korshunov A., Pfister S.M., von Deimling A. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967940; PMCID: PMC6060790.
12. Alhalabi K.T., Stichel D., Sievers P., Peterziel H., Sommerkamp A.C., Sturm D., Wittmann A., Sill M., Jäger N., Beck P., Pajtl K.W., Snuderl M., Jour G., Delorenzo M., Martin A.M., Levy A., Dalvi N., Hansford J.R., Gottardo N.G., Uro-Coste E., Maura C.A., Godfrand C., Vandenbos F., Pietsch T., Kramm C., Filippidou M., Kattamis A., Jones C., Øra I., Mikkelsen T.S., Zapotocky M., Sumerauer D., Scheie D., McCabe M., Wesseling P., Tops B.B.J., Kranendonk M.E.G., Karajannis M.A., Bouvier N., Papaemmanuil E., Dohmen H., Acker T., von Hoff K., Schmid S., Miele E., Filipitski K., Kitanovski L., Krskova L., Gojo J., Haberler C., Alvaro F., Ecker J., Selt F., Milde T., Witt O., Oehme I., Kool M., von Deimling A., Korshunov A., Pfister S.M., Sahm F., Jones D.T.W. *PATZ1* fusions define a novel molecularly distinct neuroepithelial tumor entity with a broad histological spectrum. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):841–57. doi: 10.1007/s00401-021-02354-8. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34417833; PMCID: PMC8500868.
13. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schrimpf D., Stichel D., Okonechnikov K., Reuss D.E., Benzl J., Maaß K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suñol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pagès M., Pouget C., Schweizer L., Kranendonk M.E.G., Akhtar N., Bunkowski S., Stadelmann C., Schüller U., Mueller W.C., Dohmen H., Acker T., Harter P.N., Mawrin C., Beschoner R., Brandner S., Snuderl M., Abdullaev Z., Aldape K., Gilbert M.R., Armstrong T.S., Ellison D.W., Capper D., Ichimura K., Reifenberger G., Grundy R.G., Jabado N., Krskova L., Zapotocky M., Vicha A., Varlet P., Wesseling P., Rutkowski S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pajtl K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34355256; PMCID: PMC8500895.
14. Suwala A.K., Stichel D., Schrimpf D., Kloor M., Wefers A.K., Reinhardt A., Maas S.L.N., Kratz C.P., Schweizer L., Hasselblatt M., Snuderl M., Abedalthagafi M.S.J., Abdullaev Z., Monoranu C.M., Bergmann M., Pekrun A., Freyschlag C., Aronica E., Kramm C.M., Hinz F., Sievers P., Korshunov A., Kool M., Pfister S.M., Sturm D., Jones D.T.W., Wick W., Unterberg A., Hartmann C., Dodgshun A., Tabori U., Wesseling P., Sahm F., von Deimling A., Reuss D.E. Primary mismatch repair deficient *IDH*-mutant astrocytoma (PMMDIA) is a distinct type with a poor prognosis. *Acta Neuropathol.* 2021;141(1):85–100. doi: 10.1007/s00401-020-02243-6. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216206; PMCID: PMC7785563.
15. Keck M.K., Sill M., Wittmann A., Joshi P., Stichel D., Beck P., Okonechnikow K., Sievers P., Wefers A.K., Roncaroli F., Avula S., McCabe M.G., Hayden J.T., Wesseling P., Øra I., Nistér M., Kranendonk M.E.G., Tops B.B.J., Zapotocky M., Zamecnik J., Vasiljevic A., Fenouil T., Meyronet D., von Hoff K., Schüller U., Loiseau H., Figarella-Branger D., Kramm C.M., Sturm D., Scheie D., Rauramaa T., Pesola J., Gojo J., Haberler C., Brandner S., Jacques T., Sexton Oates A., Saffery R., Koscielnik E., Baker S.J., Yip S., Snuderl M., Ud Din N., Samuel D., Schramm K., Blattner-Johnson M., Selt F., Ecker J., Milde T., von Deimling A., Korshunov A., Perry A., Pfister S.M., Sahm F., Solomon D.A., Jones D.T.W. Amplification of the *PLAG*-family genes-*PLAGL1* and *PLAGL2* – is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with *PLAGL* amplification. *Acta Neuropathol.* 2023;145(1):49–69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2. Epub 2022 Nov 27. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2023;145(4):511–4. doi: 10.1007/s00401-023-02538-4. PMID: 36437415; PMCID: PMC9807491.

16. Tauziède-Espariat A., Volodia-Dangouloff-Ros, Figarella-Branger D., Uro-Coste E., Nicaise Y., André N., Scavarda D., Testud B., Girard N., Rousseau A., Basset L., Chotard G., Jecko V., le Loarer F., Hostein I., Machet M.C., Tallegas M., Listrat A., Hastly L., Métais A., Chrétien F., Boddaert N., Varlet P.; RENOCLIP-LOC. Clinicopathological and molecular characterization of three cases classified by DNA-methylation profiling as "Glioneuronal Tumors, NOS, Subtype A". *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1179–83. doi: 10.1007/s00401-022-02490-9. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121478.
17. Suwala A.K., Felix M., Friedel D., Stichel D., Schrimpf D., Hinz F., Hewer E., Schweizer L., Dohmen H., Pohl U., Staszewski O., Korshunov A., Stein M., Wongsurawat T., Cheunsuachon P., Sathornsumetee S., Koelsche C., Turner C., Le Rhun E., Mühlebner A., Schuch P., Özdoğan K., Ono T., Shimizu H., Prinz M., Acker T., Herold-Mende C., Kessler T., Wick W., Capper D., Wesseling P., Sahm F., von Deimling A., Hartmann C., Reuss D.E. Oligosarcomas, *IDH*-mutant are distinct and aggressive. *Acta Neuropathol.* 2022;143(2):263–81. doi: 10.1007/s00401-021-02395-z. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34967922; PMCID: PMC8742817.
18. Sievers P., Sill M., Schrimpf D., Friedel D., Sturm D., Gardberg M., Kurian K.M., Krskova L., Vicha A., Schaller T., Hagel C., Abdullaev Z., Aldape K., Jacques T.S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Jones D.T.W., Sahm F. Epigenetic profiling reveals a subset of pediatric-type glioneuronal tumors characterized by oncogenic gene fusions involving several targetable kinases. *Acta Neuropathol.* 2022;144(5):1049–52. doi: 10.1007/s00401-022-02492-7. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36070143; PMCID: PMC9547789.
19. Lebrun L., Allard-Demoustiez S., Gilis N., van Campenhout C., Rodesch M., Roman C., Calò P., Lolli V., David P., Fricx C., De Witte O., Escande F., Muraige C.A., Salmon I. Clinicopathological and molecular characterization of a case classified by DNA methylation profiling as "CNS embryonal tumor with *BRD4-LEUTX* fusion". *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(1):46. doi: 10.1186/s40478-023-01549-2. PMID: 36934287; PMCID: PMC10024856.
20. Sievers P., Sill M., Schrimpf D., Abdullaev Z., Donson A.M., Lake J.A., Friedel D., Scheie D., Tynnenen O., Rauramaa T., Vepsäläinen K.L., Samuel D., Chapman R., Grundy R.G., Pajtl K.W., Tauziède-Espariat A., Métais A., Varlet P., Snuderl M., Jacques T.S., Aldape K., Reuss D.E., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Sahm F., Jones D.T.W. Pediatric-type high-grade neuroepithelial tumors with *CIC* gene fusion share a common DNA methylation signature. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7(1):30. doi: 10.1038/s41698-023-00372-1. PMID: 36964296; PMCID: PMC10039012.
21. Bogumil H., Sill M., Schrimpf D., Ismer B., Blume C., Rahmanzade R., Hinz F., Cherkezov A., Banan R., Friedel D., Reuss D.E., Selt F., Ecker J., Milde T., Pajtl K.W., Schittenhelm J., Hench J., Frank S., Boldt H.B., Kristensen B.W., Scheie D., Melchior L.C., Olesen V., Sehested A., Boué D.R., Abdullaev Z., Satgunaseelan L., Kurth I., Seidlitz A., White C.L., Ng H.K., Shi Z.F., Haberler C., Deckert M., Timmer M., Goldbrunner R., Tauziède-Espariat A., Varlet P., Brandner S., Alexandrescu S., Snuderl M., Aldape K., Korshunov A., Witt O., Herold-Mende C., Unterberg A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Jones D.T.W., Sahm F., Sievers P. Glioneuronal tumor with *ATRX* alteration, kinase fusion and anaplastic features (*GTAKA*): a molecularly distinct brain tumor type with recurrent *NTRK* gene fusions. *Acta Neuropathol.* 2023;145(5):667–80. doi: 10.1007/s00401-023-02558-0. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933012; PMCID: PMC10119244.
22. Bouffet E., Hansford J.R., Garrè M.L., Hara J., Plant-Fox A., Aerts I., Locatelli F., van der Lugt J., Papusha L., Sahm F., Tabori U., Cohen K.J., Packer R.J., Witt O., Sandalic L., Bento Pereira da Silva A., Russo M., Hargrave D.R. Dabrafenib plus Trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1108–20. doi: 10.1056/NEJMoa2303815. PMID: 37733309.
23. Hargrave D.R., Bouffet E., Tabori U., Broniscer A., Cohen K.J., Hansford J.R., Geoerger B., Hingorani P., Dunkel I.J., Russo M.W., Tseng L., Dasgupta K., Galal E., Whitlock J.A., Kieran M.W. Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with *BRAF* V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: results from a phase I/IIa study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7303–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177. PMID: 31811016.
24. Bouffet E., Geoerger B., Moertel C., Whitlock J.A., Aerts I., Hargrave D., Osterloh L., Tan E., Choi J., Russo M., Fox E. Efficacy and safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in pediatric *BRAF* V600-mutant low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):664–74. doi: 10.1200/JCO.22.01000. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36375115; PMCID: PMC9870224.
25. Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., Pajtl K.W., Sahm F., Bahr A., Simon M., Jones D.T.W., Well L., Mautner V.F., Capper D., Hernáiz Driever P., Gnekow A., Pfister S.M., Witt O., Milde T. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 2020;149(3):499–510. doi: 10.1007/s11060-020-03640-3. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026636; PMCID: PMC7609413.
26. Manoharan N., Choi J., Chordas C., Zimmerman M.A., Scully J., Clymer J., Filbin M., Ullrich N.J., Bandopadhyay P., Chi S.N., Yeo K.K. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive pediatric low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2020;149(2):253–62. doi: 10.1007/s11060-020-03592-8. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780261.
27. Paul M.R., Pehlivan K.C., Milburn M., Yeh-Nayre L., Elster J., Crawford J.R. Trametinib-based treatment of pediatric CNS tumors: a single institutional experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(8):e730–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001819. PMID: 32398601.
28. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C., Ellezam B., Pouliot L., Sinnett D., Legault G., Crevier L., Weil A., Farmer J.P., Jabado N., Perreault S. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2018;140(2):435–44. doi: 10.1007/s11060-018-2971-9. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30097824.
29. 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.* 2023;12:1067252. doi: 10.3389/fonc.2022.1067252. PMID: 36686797; PMCID: PMC9846085.
30. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Pfister S.M., Vezina G., Stern J.S., Panigrahy A., Patay Z., Tamrazi B., Jones J.Y., Haque S.S., Enterline D.S., Cha S., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with *BRAF*-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3. Epub 2019 May 28. PMID: 31151904; PMCID: PMC6628202.
31. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Campagne O., Banerjee A., Gururangan S., Kilburn L.B., Goldman S., Qaddoumi I., Baxter P., Vezina G., Bregman C., Patay Z., Jones J.Y., Stewart C.F., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2021;23(10):1777–88. doi: 10.1093/neuonc/noab047. PMID: 33631016; PMCID: PMC8485450.
32. van Tilburg C.M., Kilburn L.B., Perreault S., Schmidt R., Azizi A.A., Cruz-Martínez O., Zápotocký M., Scheinemann K., Meeteren A.Y.N.S., Sehested A., Opocher E., Driever P.H., Avula S., Ziegler D.S., Capper D., Koch A., Sahm F., Qiu J., Tsao L.P., Blackman S.C., Manley P., Milde T., Witt R., Jones D.T.W., Hargrave D., Witt O. LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating *RAF* alteration. *BMC Cancer.* 2024;24(1):147. doi: 10.1186/s12885-024-11820-x. PMID: 38291372; PMCID: PMC10826080.
33. Armstrong A.E., Belzberg A.J., Hirbe A.C., Wang Z.J. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* 2023;23(1):553. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y. PMID: 37328781; PMCID: PMC10273716.
34. Gibson E.G., Campagne O., Selvo N.S., Gajjar A., Stewart C.F. Population pharmacokinetic analysis of crizotinib in children with progressive/recurrent high-grade and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(6):1009–20. doi: 10.1007/s00280-021-04357-4. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586478; PMCID: PMC8561710.

35. Stepien N., Mayr L., Schmook M.T., Raimann A., Dorfer C., Peyrl A., Azizi A.A., Schramm K., Haberler C., Gojo J. Feasibility and antitumour activity of the FGFR inhibitor erdafitinib in three paediatric CNS tumour patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(3):e30836. doi: 10.1002/pbc.30836. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38177074.
36. Doz F., van Tilburg C.M., Georger B., Højgaard M., Øra I., Boni V., Capra M., Chisholm J., Chung H.C., DuBois S.G., Gallego-Melcon S., Gerber N.U., Goto H., Grilley-Olson J.E., Hansford J.R., Hong D.S., Italiano A., Kang H.J., Nysom K., Thorwarth A., Stefanowicz J., Tahara M., Ziegler D.S., Gavrilovic I.T., Norenberg R., Dima L., De La Cuesta E., Laetsch T.W., Drilon A., Perreault S. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol*. 2022;24(6):997–1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274. PMID: 34850167; PMCID: PMC9159442.
37. Simoneau J., Robertson P., Muraszko K., Maher C.O., Garton H., Calvert R., Koschmann C., Upadhyaya S.A., Mody R., Brown N., Kumar-Sinha C., Parmar H., Camelo-Piragua S., Franson A.T. Long-term tumor stability after first-line treatment with larotrectinib in an infant with *NTRK2* fusion-positive high-grade glioma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(7):e247045. doi: 10.6004/jncn.2024.7045. PMID: 39236755.
38. Cella E., Bosio A., Persico P., Caccese M., Padovan M., Losurdo A., Maccari M., Cerretti G., Ius T., Minniti G., Idhah A., Sanai N., Weller M., Preusser M., Simonelli M., Lombardi G. PARP inhibitors in gliomas: mechanisms of action, current trends and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2024;131:102850. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102850. Epub 2024 Nov 5. Erratum in: *Cancer Treat Rev*. 2025;132:102866. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102866. PMID: 39531943.
39. Cacciotti C., Fleming A., Ramaswamy V. Advances in the molecular classification of pediatric brain tumors: a guide to the galaxy. *J Pathol*. 2020;251(3):249–61. doi: 10.1002/path.5457. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32391583.
40. Ekhtor C., Rak R., Tadipatri R., Fonkem E., Grewal J. A single-center experience of dopamine antagonist ONC201 for recurrent histone H3 lysine 27-to-methionine (H3K27M)-mutant glioblastoma in adults. *Cureus*. 2022;14(8):e28175. doi: 10.7759/cureus.28175. PMID: 36148206; PMCID: PMC9482800.
41. FDA approves first IDH-targeted glioma drug. *Nat Biotechnol*. 2024;42:1325. doi: 10.1038/s41587-024-02408-8.
42. Tzaridis T., Wechsler-Reya R.J. Just a spoonful of metformin helps the medicine go down. *J Clin Invest*. 2024;134(6):e179144. doi: 10.1172/JCI179144. PMID: 38488006; PMCID: PMC10940077.
43. Luger A.L., König S., Samp P.F., Urban H., Divé I., Burger M.C., Voss M., Franz K., Fokas E., Filipinski K., Demes M.C., Stenzinger A., Sahm F., Reuss D.E., Harter P.N., Wagner S., Hattungen E., Wichert J., Lapa C., Fröhling S., Steinbach J.P., Ronellenfitsch M.W. Molecular matched targeted therapies for primary brain tumors – a single center retrospective analysis. *J Neurooncol*. 2022;159(2):243–59. doi: 10.1007/s11060-022-04049-w. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35864412; PMCID: PMC9424147.

Статья поступила в редакцию: 16.07.2025. Принята в печать: 16.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 16.07.2025. Accepted for publication: 16.09.2025.

Применение препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска

Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, М.В. Рубанская¹, Р.Х. Папян²⁻⁴, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²Научно-исследовательский институт иммуноонкологии; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

³Центр гематологии и онкологии «Еолян»; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

⁴Ереванский государственный медицинский университет; Армения, Ереван, 0025, ул. Корюн, 2

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Современные подходы к лечению нейробластомы группы высокого риска включают хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга и иммунотерапию. Несмотря на мультимодальное лечение, прогноз в данной группе остается неблагоприятным: у 50 % пациентов наблюдается рецидив основного заболевания, из них более 90 % умирают. В связи с этим создание эффективных стратегий профилактики рецидива заболевания представляет собой ключевую задачу для улучшения отдаленных результатов. В статье представлен обзор публикаций, посвященных применению препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, высокий риск, эфлорнитин (DFMO)

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Папян Р.Х., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):80–4.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.Х. Папян: руководитель мультидисциплинарной группы по заболеваниям опорно-двигательной системы, педиатрический руководитель, старший научный сотрудник НИИ иммуноонкологии, заведующая отделением детской онкологии Центра гематологии и онкологии «Еолян», преподаватель кафедры детской онкологии и гематологии Ереванского государственного медицинского университета, сопредседатель Рабочей группы по вопросам подростков и молодых людей Международного общества детской онкологии (SIOP), e-mail: rouzannapapayan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

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

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

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

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Use of eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma

G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, M.V. Rubanskaya¹, R.Kh. Papayan²⁻⁴, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Immune Oncology Research Institute; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ³Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Yeolyan Hematology and Oncology Center; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ⁴Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia

Current approaches to treating high-risk neuroblastoma include surgery, chemotherapy, radiation therapy, bone marrow transplantation, and immunotherapy. Despite multimodal treatment, the prognosis for this group of patients remains poor: relapse of the underlying disease occurs in 50 % of cases, and over 90 % of these patients die. Therefore, developing effective strategies to prevent relapse is key to improving long-term outcomes. The article presents a review of the use of the drug eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma.

Key words: neuroblastoma, high risk, eflornithine (DFMO)

For citation: Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Rubanskaya M.V., Papayan R.Kh., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Use of eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):80–4.

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminosuleymanova313@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

R.Kh. Papyan: Head of the Pediatric Oncology Department at the Yeolyan Hematology and Oncology Center, Pediatric Director, Senior Researcher at the Immune Oncology Research Institute, Head of the Pediatric Oncology Department at the Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan, Lecturer at the Department of Pediatric Oncology and Hematology at the Yerevan State Medical University, Co-chair of Global Health Network Adolescents and Young Adults Working Group of SIOP, e-mail: rouzannapapayan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

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

<https://orcid.org/0000-0002-1016-539X1>

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

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

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

Конфликт интересов. 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) представляет собой наиболее частую экстракраниальную злокачественную солидную опухоль у пациентов детского возраста, которая развивается приблизительно у 1 из 7000 детей [1, 2]. Несмотря на благоприятный прогноз у пациентов с НБ групп низкого и промежуточного риска, достигнутый благодаря современным протоколам лечения, включающим химиотерапию и хирургическое вмешательство, в группе высокого риска (которая составляет приблизительно 50 % всех случаев) исходы заболевания остаются неудовлетворительными. Даже при применении интенсифицированного мультимодального подхода 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в этой когорте не превышает 40–60 %, а общая выживаемость (ОВ) составляет 55–75 % [3, 4].

В 2010 г. A.L. Yu et al. продемонстрировали, что добавление иммунотерапии моноклональными антителами в рамках постконсолидационной терапии НБ группы высокого риска значительно улучшило исходы у пациентов, достигших ответа на терапию первой линии, увеличив 2-летнюю БСВ до 66 ± 5 %. Однако при 4-летнем наблюдении показатели БСВ снизились до 59 ± 5 %, что указывает на сохраняющуюся потребность в оптимизации лечебных подходов для данной группы пациентов [5, 6].

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением НБ достижение ответа на терапию первой (включая иммунотерапию моноклональными антителами - динутуксимаб) и последующих линий часто оказывается кратковременным. Несмотря на достигнутые результаты, у 80–90 % пациентов в течение 2 лет наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания [7]. В связи с этим создание эффективных стратегий профилактики рецидива заболевания представляет собой ключевую задачу для улучшения отдаленных результатов.

Целью данной статьи является обзор публикаций, посвященных применению препарата эфлорнитин (дифторметилорнитин, DFMO) в терапии детей с НБ группы высокого риска.

Для написания обзора литературы нами проведен систематический поиск всех публикаций/клинических исследований по применению эфлорнитина (DFMO) у пациентов с НБ группы высокого риска.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Library с использованием следующих ключевых запросов и их комбинаций: “neuroblastoma”, “DFMO”, “eflornithine”, “iwilfin”, в целях выявления всех релевантных исследований.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены и отобраны авторами на уровне заголовка/аннотации с последующей оценкой полных текстов статей на соответствие критерию включения.

Критерием включения являлось наличие у пациентов НБ группы высокого риска и/или рефрактерной/рецидивирующей НБ, получавших эфлорнитин (DFMO) на любом этапе лечения.

Эфлорнитин (DFMO, дифторометилорнитин) – ингибитор орнитиндекарбоксилазы-1, предназначенный для снижения риска рецидива у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум частичного ответа на предшествующую мультимодальную терапию, включающую иммунотерапию анти-GD2-моноклональными антителами [8, 9].

Механизм действия DFMO заключается в необратимом ингибировании орнитиндекарбоксилазы-1 – ключевого фермента, который лимитирует скорость биосинтеза полиаминов и является мишенью для транскрипционного фактора MYCN [10, 11]. Ингибирование синтеза полиаминов под воздействием DFMO способствует восстановлению равновесия

метаболического пути LIN28/Let-7, критически важного для регуляции раковых стволовых клеток и гликолитического метаболизма посредством подавления экспрессии онкогенных факторов MYCN и LIN28B в клетках НБ с амплификацией MYCN [12, 13]. *In vitro* DFMO индуцирует клеточное старение и подавляет формирование нейросфер в клетках НБ независимо от наличия амплификации MYCN, что свидетельствует о его цитостатическом эффекте [14]. Экспериментальные исследования на мышинных моделях показали, что терапия DFMO предотвращает или замедляет формирование опухолей после введения предельных разведений клеток НБ с амплификацией MYCN [15].

В 2015 г. G.L. Saulnier Sholle et al. представили результаты I фазы клинического исследования (NCT01059071), посвященного изучению DFMO в качестве монотерапии и в комбинации с пероральным этопозидом у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей НБ, получавших лечение во второй линии терапии [16]. Ключевым аспектом исследования являлась оценка профиля безопасности DFMO как в монорежиме, так и в сочетании с этопозидом. В период с марта 2010 г. по октябрь 2012 г. в исследование был включен 21 пациент с рефрактерной или рецидивирующей НБ. В течение первого 21-дневного цикла DFMO назначался в монорежиме перорально в дни 1–21. Стартовая доза составляла 500 мг/м² 2 раза в сутки. Эскалация дозы осуществлялась по стандартному протоколу с увеличением приблизительно на 20–25 % для каждой последующей группы. Были установлены следующие уровни дозирования: уровень 2 – 750 мг/м² 2 раза в сутки, уровень 3 – 1000 мг/м² 2 раза в сутки и уровень 4 – 1500 мг/м² 2 раза в сутки. Со 2-го по 5-й циклы все пациенты переводились на комбинированную терапию. DFMO вводился в той же дозе, что и в первом цикле, в комбинации с этопозидом. Этопозид назначался перорально в дозе 50 мг/м² 1 раз в сутки в течение первых 14 дней каждого цикла [16].

Эффективность терапии была оценена в 18 из 21 случая. При оценке наилучшего ответа на лечение по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors criteria) стабилизация заболевания была зафиксирована у 12 из 18 пациентов, прогрессирование заболевания – у 5, частичный ответ – у 1 пациента. Медиана выживаемости без прогрессирования для всей когорты из 18 пациентов, подлежащих оценке, составила 80,5 (95 % доверительный интервал (ДИ) 62–418) дней. Примечательно, что 3 пациента оставались живы без признаков прогрессирования заболевания в течение 2–4,5 лет после начала терапии DFMO. В ходе исследования не было зафиксировано дозолимитирующей токсичности или серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов. Максимально переносимая доза в данном исследовании не была установлена. Шесть пациентов достигли дозы 1500 мг/м², при этом дозолимитирующая токсичность не наблюдалась. Таким образом, рекомендованная доза DFMO для оценки во II фазе исследования составила 1500 мг/м² 2 раза в день [16].

В 2024 г. M.D. Hogarty et al. также представили результаты I фазы клинического исследования (NCT03794349), посвященного оценке безопасности и переносимости высокодозной терапии DFMO (9000 мг/м²/сут) в комбинации с целекоксибом 500 мг/м² /сут, циклофосфамидом 250 мг/м²/сут и топотеканом 0,75 мг/м²/сут у пациентов с рецидивирующей НБ [17]. В период с 2014 по 2017 г. в данное исследование были включены 24 пациента. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания и ОВ в исследуемой когорте пациентов составили 29,5 % и 58,3 % соответственно. У 66 % (*n* = 16) пациентов наблюдался объективный ответ на лечение, включающий стабилизацию заболевания и выше. Максимально переносимая доза составила 6750 мг/м²/день. Примечательно, что у 13 % (*n* = 3) пациентов не было отмечено прогрессирования заболевания в течение 4 лет после завершения терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гематологическая токсичность, тошнота и рвота, повышение печеночных ферментов и утомляемость [17].

В период с июня 2012 г. по февраль 2016 г. было проведено открытое однокомпонентное многоцентровое клиническое исследование II фазы NMTRC003/003B (Beat Childhood Cancer Trial) [18]. В него были включены пациенты с НБ группы высокого риска, завершившие стандартную терапию или лечение по поводу рефрактерного/рецидивирующего заболевания. Первичной конечной точкой являлась БСВ после первой дозы DFMO. Вторичные конечные точки включали ОВ и оценку профиля безопасности исследуемого препарата. Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю включены больные, завершившие иммунотерапию в рамках лечения НБ группы высокого риска (*n* = 101), а во 2-ю – пациенты с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска, достигшие полного ответа (*n* = 39). DFMO назначался в течение 2 лет в дозовом режиме 750 ± 250 мг/м² 2 раза в день. У пациентов 1-й группы 2-летняя БСВ и ОВ составили 84 ± 4 % и 97 ± 2 % соответственно, в то время как у пациентов 2-й группы – 51 ± 8 % и 84 ± 6 % соответственно. Терапия переносилась удовлетворительно, в единичных случаях отмечались нежелательные явления III–IV степени. У 1 (1 %) пациента зарегистрировано нежелательное явление IV степени тяжести – гипогликемия. Наиболее частыми нежелательным явлением III степени были нейтропения (4 %), повышение уровня трансаминаз (4 %) и ототоксичность (4 %), важно отметить, что ототоксичность, проявляющаяся у пациентов с предшествующим снижением слуха, подвергавшихся терапии DFMO, в ряде случаев оказывалась обратимой после прекращения приема препарата. Следует подчеркнуть, что спектр нежелательных явлений II и III степеней тяжести был схожим, при этом ни одно из отдельных нежелательных явлений II степени не наблюдалось более чем у 5 % участников, при этом частота каждого отдельного нежелательного явления II степени не превышала 5 % [18].

Примечательным аспектом данного исследования является проведение подгруппового анализа, направленного на сопоставление исходов БСВ и ОВ у 81 пациента, получавшего DFMO, с результатами 76 пациентов, не получавших его [18, 19]. Исследователи зафиксировали статистически значимое улучшение 2-/5-летней БСВ и ОВ в группе пациентов, получавших DFMO, которые составили 86,4 %/98,8 % и 85,2 %/95,1 % соответственно по сравнению с контрольной группой, где эти показатели были 78,3 %/94,4 % и 65,6 %/81,6 % соответственно [19]. Полученные результаты подчеркивают возможность достижения клинически значимых преимуществ при использовании DFMO в поддерживающей терапии пациентов с НБ группы высокого риска с точки зрения долгосрочной выживаемости.

Особенно важно отметить, что у пациентов с НБ и амплификацией гена *MYCN*, получавших DFMO, 5-летняя ОВ статистически достоверно увеличилась с 78,1 до 97,3 % [18]. Этот результат служит убедительным доказательством эффективности DFMO для лечения пациентов с НБ, характеризующейся неблагоприятными прогностическими факторами.

По данным, полученным в ходе II фазы исследования, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2020 г. присвоило DFMO статус «прорывной терапии» для лечения пациентов с НБ группы высокого риска. Затем в начале октября 2023 г. DFMO был одобрен для применения у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли частичного ответа и выше после завершения анти-GD2-иммунотерапии [20]. Данные по 92 пациентам из несравнительного исследования фазы IIIb сравнивались с историческим контролем — когортой из 852 пациентов, вошедших в исследование ANBL0032, которые получали стандартную терапию (анти-GD2-иммунотерапию, цитокины и изотретиноин) [3, 20]. Эфлорнитин принимался перорально в дозе 750 ± 250 мг/м² 2 раза в день в течение 2 лет после завершения лечения у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли объективного ответа на фоне ранее проведенной мультимодальной терапии, включавшей анти-GD2-препараты. Первичная конечная точка — оценка БСВ, вторичная — оценка ОВ. В первичном анализе, определенном протоколом, отношение рисков (ОР) для БСВ составило 0,48 (95 % ДИ 0,27–0,85), а для ОВ — 0,32 (95 % ДИ 0,15–0,70). Двух- и 4-летняя БСВ составили 87 % и 84 % соответственно, в контрольной группе эти показатели были 79 % и 73 % соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 5 %) были снижение слуха, средний отит, лихорадка, пневмония и диарея.

W. Ferguson et al. в 2025 г. опубликовали результаты 7-летнего наблюдения выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска, получавших поддерживающую терапию DFMO с сопоставимым внешним

контролем. Так, 7-летняя БСВ и ОВ составили 83 % и 90 % соответственно в группе DFMO по сравнению с 67,8 % и 76,8 % соответственно в группе без DFMO [21].

E. Margaret et al. в 2025 г. представили сравнительный анализ результатов терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ (ANBL1821, NCT03794349), получивших химиоиммунотерапию в режиме DIT (динутуксимаб, иринотекан, темозоломид и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) (группа А; $n = 44$) и DIT с DFMO в дозе 6750 мг/м² (группа В; $n = 47$) в период с мая 2019 г. по январь 2024 г. Частота объективных ответов составила 61,4 % (27/44) для группы А и 57,4 % (27/47) для группы В ($p = 0,566$). В группе А 22/44 (50 %) пациента достигли частичного ответа и выше по сравнению с 23/47 (48,9 %) больными в группе В. Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 1 года для группы А составила $70,0 \pm 8,0$ %, для группы В — $56,8 \pm 8,2$ %, ОВ — $87,0 \pm 5,7$ % и $81,4 \pm 6,3$ % соответственно. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, зарегистрированными в обеих группах, были гематологические и желудочно-кишечные. При непрерывном дозировании у 55,6 % (5/9) пациентов группы В развилась ототоксичность, требующая паузы в приеме DFMO. При прерывистом дозировании снижение слуха составило 15,8 % (6/38) в группе В по сравнению с 6,3 % (2/32) в группе А ($p = 0,275$). Авторы на основании полученных данных пришли к выводу, что добавление DFMO к DIT не улучшило показатели ответа у пациентов с первым рецидивом/рефрактерной НБ, однако показатели ответа в обеих группах подтвердили активность DIT в этой популяции [22].

На сегодняшний день DFMO включен в международные рекомендации по лечению НБ NCCN 2025 в качестве поддерживающей терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли частичного или лучшего ответа после завершения анти-GD2-иммунотерапии [23].

Выводы

Одобрение FDA DFMO для лечения пациентов с НБ группы высокого риска ознаменовало значительную трансформацию в стратегии терапии, что привело к его внедрению в клиническую практику. Это повлекло за собой изменение парадигмы лечения НБ, теперь включающего 2-летнюю поддерживающую терапию после завершения иммунотерапии. Цель заключается в снижении высокого уровня рецидивов, характерного для данной группы пациентов. Тем не менее необходимо подчеркнуть важность дальнейшего Тем не менее необходимо подчеркнуть важность дальнейшего изучения оптимального режима дозирования, потенциального дополнительного терапевтического применения, а также разработки наиболее эффективных комбинированных терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):225–56. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.015. PMID: 25435121.
- Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Schrappe M., Simon T., Hero B. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(9):649–58. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70291-6. PMID: 16129365.
- Cheung N.K., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovskaya I., Chamberlain E., Kramer K., Modak S. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3264–70. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3807. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22869886; PMCID: PMC3434986.
- Pinto N.R., Applebaum Mark.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D.J., Cohn S.L. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123. PMID: 20879881; PMCID: PMC3086629.
- Yu A., Gilman A. L., Ozkaynak F.M., Sondel P.M., Cretella S., Dicciani M., Cohn S.L., Maris J.M., Smith M.A., Park J.R. Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric Anti-GD2 antibody (ch14.18) + GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: A Children's Oncology Group Study. *Advances in Neuroblastoma Research Association.* 2014. Abstract No. PL013, p. 108.
- London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., van Ryn C., Naranjo A., Park J.R. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer.* 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885700; PMCID: PMC5716896.
- Meyskens F.L. Jr, Gerner E.W. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. *Clin Cancer Res.* 1999;5(5):945–51. PMID: 10353725.
- Geerts D., Koster J., Albert D., Koomoa D.L., Feith D.J., Pegg A.E., Volckmann R., Caron H., Versteeg R., Bachmann A.S. The polyamine metabolism genes ornithine decarboxylase and antizyme 2 predict aggressive behavior in neuroblastomas with and without MYCN amplification. *Int J Cancer.* 2010;126(9):2012–24. doi: 10.1002/ijc.25074. PMID: 19960435; PMCID: PMC2847573.
- Rounbehler R.J., Li W., Hall M.A., Yang C., Fallahi M., Cleveland J.L. Targeting ornithine decarboxylase impairs development of MYCN-amplified neuroblastoma. *Cancer Res.* 2009;69(2):547–53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2968. PMID: 19147568; PMCID: PMC2749594.
- Gamble L.D., Hogarty M.D., Liu X., Ziegler D.S., Marshall G., Norris M.D., Haber M. Polyamine pathway inhibition as a novel therapeutic approach to treating neuroblastoma. *Front Oncol.* 2012;2:162. doi: 10.3389/fonc.2012.00162. PMID: 23181218; PMCID: PMC3499881.
- Chang T.C., Zeitels L.R., Hwang H.W., Chivukula R.R., Wentzel E.A., Dews M., Jung J., Gao P., Dang C.V., Beer M.A., Thomas-Tikhonenko A., Mendell J.T. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(9):3384–9. doi: 10.1073/pnas.0808300106. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211792; PMCID: PMC2651245.
- Molenaar J.J., Domingo-Fernández R., Ebus M.E., Lindner S., Koster J., Drabek K., Mestdagh P., van Sluis P., Valentijn L.J., van Nes J., Broekmans M., Haneveld F., Volckmann R., Bray I., Heukamp L., Sprüssel A., Thor T., Kieckbusch K., Klein-Hitpass L., Fischer M., Vandesompele J., Schramm A., van Noesel M.M., Varesio L., Speleman F., Eggert A., Stallings R.L., Caron H.N., Versteeg R., Schulte J.H. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression. *Nat Genet.* 2012;44(11):1199–206. doi: 10.1038/ng.2436. Epub 2012 Oct 7. PMID: 23042116.
- Cherkaoui S., Yang L., McBride M., Turn C.S., Lu W., Eigenmann C., Allen G.E., Panasenko O.O., Zhang L., Vu A., Liu K., Li Y., Gandhi O.H., Surrey L., Wiermer M., White E., Rabinowitz J.D., Hogarty M.D., Morscher R.J. Reprogramming neuroblastoma by diet-enhanced polyamine depletion. *bioRxiv [Preprint].* 2024 Jan 8;2024.01.07.573662. doi: 10.1101/2024.01.07.573662. PMID: 38260457; PMCID: PMC10802427.
- Evageliou N.F., Haber M., Vu A., Laetsch T.W., Murray J., Gamble L.D., Cheng N.C., Liu K., Reese M., Corrigan K.A., Ziegler D.S., Webber H., Hayes C.S., Pawel B., Marshall G.M., Zhao H., Gilmour S.K., Norris M.D., Hogarty M.D. Polyamine antagonist therapies inhibit neuroblastoma initiation and progression. *Clin Cancer Res.* 2016;22(17):4391–404. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2539. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27012811.
- Saulnier Sholler G.L., Gerner E.W., Bergendahl G., MacArthur R.B., VanderWerff A., Ashikaga T., Bond J.P., Ferguson W., Roberts W., Wada R.K., Eslin D., Kravaka J.M., Kaplan J., Mitchell D., Parikh N.S., Neville K., Sender L., Higgins T., Kawakita M., Hiramatsu K., Moriya S.S., Bachmann A.S. A Phase I trial of DFMO targeting polyamine addiction in patients with relapsed/refractory neuroblastoma. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127246. doi: 10.1371/journal.pone.0127246. PMID: 26018967; PMCID: PMC4446210.
- Hogarty M.D., Ziegler D.S., Franson A., Chi Y.Y., Tsao-Wei D., Liu K., Vemu R., Gerner E.W., Bruckheimer E., Shamirian A., Hasenauer B., Balis F.M., Groshen S., Norris M.D., Haber M., Park J.R., Matthay K.K., Marachelian A. Phase 1 study of high-dose DFMO, celecoxib, cyclophosphamide and topotecan for patients with relapsed neuroblastoma: a New Approaches to Neuroblastoma Therapy trial. *Br J Cancer.* 2024;130(5):788–97. doi: 10.1038/s41416-023-02525-2. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38200233; PMCID: PMC10912730.
- Sholler G.L.S., Ferguson W., Bergendahl G., Bond J.P., Neville K., Eslin D., Brown V., Roberts W., Wada R.K., Oesterheld J., Mitchell D., Foley J., Parikh N.S., Eshun F., Zage P., Rawwas J., Sencer S., Pankiewicz D., Quinn M., Rich M., Junewick J., Kravaka J.M. Maintenance DFMO increases survival in high risk neuroblastoma. *Sci Rep.* 2018;8(1):14445. doi: 10.1038/s41598-018-32659-w. PMID: 30262852; PMCID: PMC6160434.
- Lewis E.C., Kravaka J.M., Ferguson W., Eslin D., Brown V.I., Bergendahl G., Roberts W., Wada R.K., Oesterheld J., Mitchell D., Foley J., Zage P., Rawwas J., Rich M., Lorenzi E., Broglio K., Berry D., Saulnier Sholler G.L. A subset analysis of a phase II trial evaluating the use of DFMO as maintenance therapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3152–9. doi: 10.1002/ijc.33044. Epub 2020 May 24. PMID: 32391579; PMCID: PMC7586843.
- Oesterheld J., Ferguson W., Kravaka J.M., Bergendahl G., Clinch T., Lorenzi E., Berry D., Wada R.K., Isakoff M.S., Eslin D.E., Brown V.I., Roberts W., Zage P., Harrod V.L., Mitchell D.S., Hanson D., Saulnier Sholler G.L. Eflornithine as postimmunochemotherapy maintenance in high-risk neuroblastoma: externally controlled, propensity score-matched survival outcome comparisons. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):90–102. doi: 10.1200/JCO.22.02875. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37883734; PMCID: PMC10730038.
- Ferguson W., Kravaka J.M., Bergendahl G., Moore A., Clinch T., Saulnier Sholler G. Survival outcomes in patients with high-risk neuroblastoma on eflornithine (DFMO) maintenance: matched external control analysis at 7-year follow-up. *Advances in Neuroblastoma Research Association.* 2025. Abstract No. PP-181.
- Macy M.E., Naranjo A., Zhang F.F., Acord M., Cash T., DuBois S.G., Haunani Foster J., Knight K.R., Hogarty M.D., Mody R., Morgenstern D.A., Parisi M.T., Pinto N., Reynolds C.P., Keyel M.E., Shulkin B.L., Simon Ziegler D., Bagatell R., Park J.R., Goldsmith K.C. A phase 2 randomized study of chemioimmunotherapy with or without eflornithine (DFMO) in relapsed/refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group (COG) report. *J Clin Oncol.* 2025;43(16 suppl). doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.10001.
- [Electronic resource]: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroblastoma.pdf (accessed 03.09.2025).

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с амплификацией *PLAGL1*: описание клинического случая и обзор литературы

Л.В. Ольхова¹, О.Г. Желудкова^{2,3}, М.В. Рыжова⁴, Ю.В. Кушель⁴, Л.В. Шишкина⁴, П.А. Романов², Т.В. Постникова²

¹РДКБ — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

²ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

³ООО «ЛДЦ МИБС»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

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

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* — это новый тип новообразований у детей, впервые описанный в 2023 г. Она может локализоваться в любом отделе ЦНС и обусловлена амплификацией генов семейства *PLAG*. В последнем издании классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) данная опухоль как отдельный тип еще не определена. В зарубежной литературе описано 27 случаев эмбриональных опухолей ЦНС с амплификациями *PLAGL1* и *PLAGL2* у детей. Единого стандарта терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения являются резекция объемного образования, а также полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией.

В данной статье продемонстрирован клинический случай девочки 2,5 лет с эмбриональной опухолью с амплификацией *PLAGL1*, подробно описана тактика терапии и представлен анализ случаев, ранее описанных в международной литературе.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, дети, эмбриональная опухоль с амплификацией *PLAG*

Для цитирования: Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Кушель Ю.В., Шишкина Л.В., Романов П.А., Постникова Т.В. Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с амплификацией *PLAGL1*: описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):85–94.

Информация об авторах

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

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

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

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

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-код: 6341-2050

П.А. Романов: к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, e-mail: nptc_xray@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1898-7769>

Т.В. Постникова: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>, SPIN-код: 3326-4129

Вклад авторов

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

М.В. Рыжова, Л.В. Шишкина: предоставление нейropатоморфологических данных

Ю.В. Кушель: проведение нейрохирургического этапа лечения

П.А. Романов: предоставление данных лучевых исследований и их описание

Т.В. Постникова: предоставление катamnестических данных пациентов

Embryonal tumor of the central nervous system with *PLAGL1* amplification: a case report and literature reviewL.V. Olkhova¹, O.G. Zheludkova^{2,3}, M.V. Ryzhova⁴, Yu.V. Kushel⁴, L.V. Shishkina⁴, P.A. Romanov², T.V. Postnikova²¹Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 119571, Russia; ²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

Embryonal tumor of the central nervous system (CNS) with *PLAGL1/PLAGL2* amplification is a new type of CNS tumors in children, first described in 2023. They can be localized in any part of the CNS and, as their name suggests, are caused by the amplification of genes of the *PLAG* family. At present, this tumor is not yet defined as a separate type in the latest edition of the WHO classification in 2021. In the foreign literature, 27 cases of embryonal tumors of the CNS with *PLAGL1* and *PLAGL2* amplification in children have been described. A single standard of therapy has not yet been developed; the optimal treatment method is resection of the tumor, as well as polychemotherapy in combination with radiation therapy.

This article presents a clinical case of a 2.5-year-old girl with an embryonal tumor with *PLAGL1* amplification, describes in detail the treatment tactics and presents an analysis of cases previously described in international literature.

Key words: CNS tumors, children, embryonal tumor with *PLAG* amplification

For citation: Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Ryzhova M.V., Kushel Yu.V., Shishkina L.V., Romanov P.A., Postnikova T.V. Embryonal tumor of the central nervous system with *PLAGL1* amplification: a case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):85–94.

Information about the authors

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

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

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mryzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

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

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-code: 6341-2050

P.A. Romanov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department of V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, e-mail: nptc_xray@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1898-7769>

T.V. Postnikova: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>, SPIN-code: 3326-4129

Authors' contribution

L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova: choosing the subject of publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

M.V. Ryzhova, L.V. Shishkina: providing of neuropathological data

Yu.V. Kushel: carrying out the neurosurgical stage of treatment

P.A. Romanov: provision of radiation research data and their description

T.V. Postnikova: providing follow-up data of patients

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

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

Введение

В настоящее время опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей являются самыми распространенными солидными опухолями, составляют 26 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей и занимают 2-е место по частоте среди всех ЗНО, уступая только лейкозам и лимфомам [1]. По данным последнего статистического отчета CBTRUS, в период с 2017 по 2021 г. заболеваемость опухолями ЦНС у пациентов до 20 лет составила 5,61 на 100 тыс. населения [2]. Наиболее распространенными ЗНО ЦНС у детей являются эмбриональные опухоли и глиомы [3].

Согласно последней классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) эмбриональные опухоли подразделяют-

ся на 2 основные подгруппы: «медуллобластома» и «другие эмбриональные опухоли ЦНС» [4]. В свою очередь, последняя подгруппа в настоящее время включает 5 конкретных категорий, основанных на профилях метилирования ДНК: атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, крибриформную нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную опухоль с многослойными розетками (ETMR), нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2* и опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* [4, 5]. Широкое внедрение современных молекулярных методов исследования новообразований позволяет выделять новые варианты опухолей ЦНС, которые в классификации Всемирной организации здравоохранения еще не определены в отдельные типы.

Так, в 2023 г. был описан новый тип эмбриональной опухоли ЦНС у детей, характеризующийся повторяющимися амплификациями (увеличением копий) гена, аналогичного гену плеоморфной аденомы (pleomorphic adenoma gene). Эти опухоли имеют общие морфологические черты ЗНО и не экспрессируют GFAP. Тип этих недоброкачественных по течению новообразований получил название ET PLAGL — эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL* (*PLAG like*) [6]. Примерно в 10 % случаев отсутствует амплификация этого гена, но выявляется его слияние с другими генами (например, *EWSR1*, *FOXO1*, *EP300*). Данные типы опухолей гистологически схожи с эпендимомы, в дальнейшем они были выделены в отдельный метилиационный кластер и названы нейроэпителиальными опухолями со слиянием *PLAGL1* [7, 8]. Ввиду крайней редкости, а также новизны этих опухолей в настоящее время нет единого подхода в терапии. Так, в лечении эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL* применяются хирургическая резекция, полихимиотерапия (ПХТ), в том числе высокодозная, а также лучевая терапия (ЛТ) [8–11]. Пациентам с нейроэпителиальными опухолями со слиянием *PLAGL1* выполняется их резекция с возможным дальнейшим динамическим наблюдением без применения специфической терапии [7–13].

В нашей работе мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой эмбриональной опухоли ЦНС нового типа с амплификацией *PLAGL1*, особенности ее диагностики и лечения.

Описание клинического случая

У пациентки в возрасте 2 лет 6 месяцев заболевание манифестировало появлением головных болей, в дальнейшем присоединились псевдобульбарная симптоматика и правосторонний гемипарез. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлено объемное образование левой половины Варолиева моста, распространяющееся на среднюю ножку и смежные отделы гемисферы мозжечка слева, размерами около $37 \times 23 \times 25$ мм, с невыраженным перифокальным отеком, гетерогенной структуры с мелкокистозными включениями, без признаков кровоизлияния, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества (рис. 1). По данным МРТ спинного мозга метастатического поражения не выявлено.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко выполнена частичная резекция опухоли левой половины Варолиева моста с нейрофизиологическим мониторингом. В послеоперационном периоде по данным МРТ ЦНС выявлены признаки остаточной опухоли, метастатического поражения спинного мозга не обнаружено (рис. 2).

Цитологическое исследование ликвора не проводили в связи с большими размерами остаточной опухоли. По результатам гистологического исследования верифицирована низкодифференцированная злокачественная опухоль без выявления мутации *SMARCB1*. Подробные гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли представлены на рис. 3.

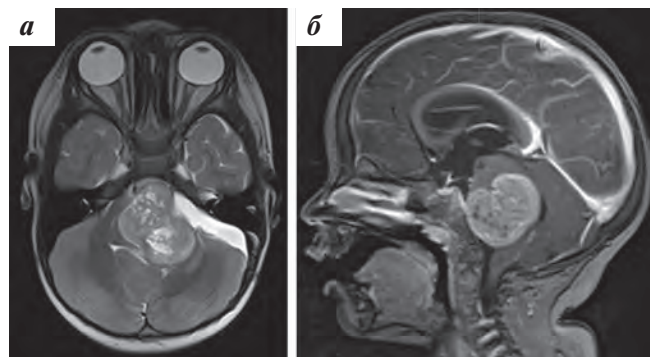


Рис. 1. МРТ головного мозга нативная (а) и с контрастным усилением (б): картина объемного образования левой половины Варолиева моста с распространением на среднюю ножку и смежные отделы гемисферы мозжечка слева, размерами около $37 \times 23 \times 25$ мм, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества

Fig. 1. MRI of the brain natively (a) and with contrast enhancement (b): a picture of a volumetric lesion of the left half of the pons, extending to the middle peduncle and adjacent parts of the cerebellar hemisphere on the left, measuring approximately $37 \times 23 \times 25$ mm with intense uneven accumulation of contrast agent

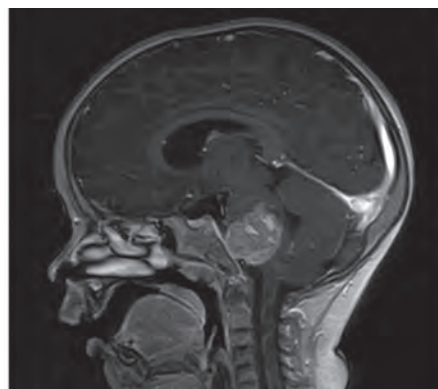


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением: картина объемного образования левой половины Варолиева моста с распространением на среднюю ножку мозжечка слева, размерами около $33 \times 32 \times 27$ мм, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества

Fig. 2. MRI of the brain with contrast enhancement: a picture of a volumetric lesion of the left half of the pons, extending to the middle peduncle, measuring approximately $33 \times 32 \times 27$ mm with intense uneven accumulation of contrast agent

Проведено полногеномное метилирование на секвенаторе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System согласно ранее описанной методике [14]. По предыдущей версии классификатора опухолей мозга (Brain tumor classifier, version 11b4) патологическая ткань не соответствовала ни одному из известных метилиационных классов, в новой версии (12.5) был получен высокий коэффициент соответствия (0,99) для эмбриональной опухоли ЦНС с амплификацией семейства генов *PLAG*. Выявлена амплификация генов на 6-й хромосоме, таким образом, имеет место амплификация гена *PLAGL1* (рис. 4).

Далее в условиях НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ пациентка получала ПХТ согласно европейскому протоколу HIT-MED 2017 — без интравентрикулярного введения химиопрепаратов. После 3 курсов 96-часовой инфузии с применением химиопрепаратов карбоплатин и этопозид был получен положительный эффект в виде небольшого уменьшения размеров опухоли, достигнут большой частичный ответ (рис. 5).

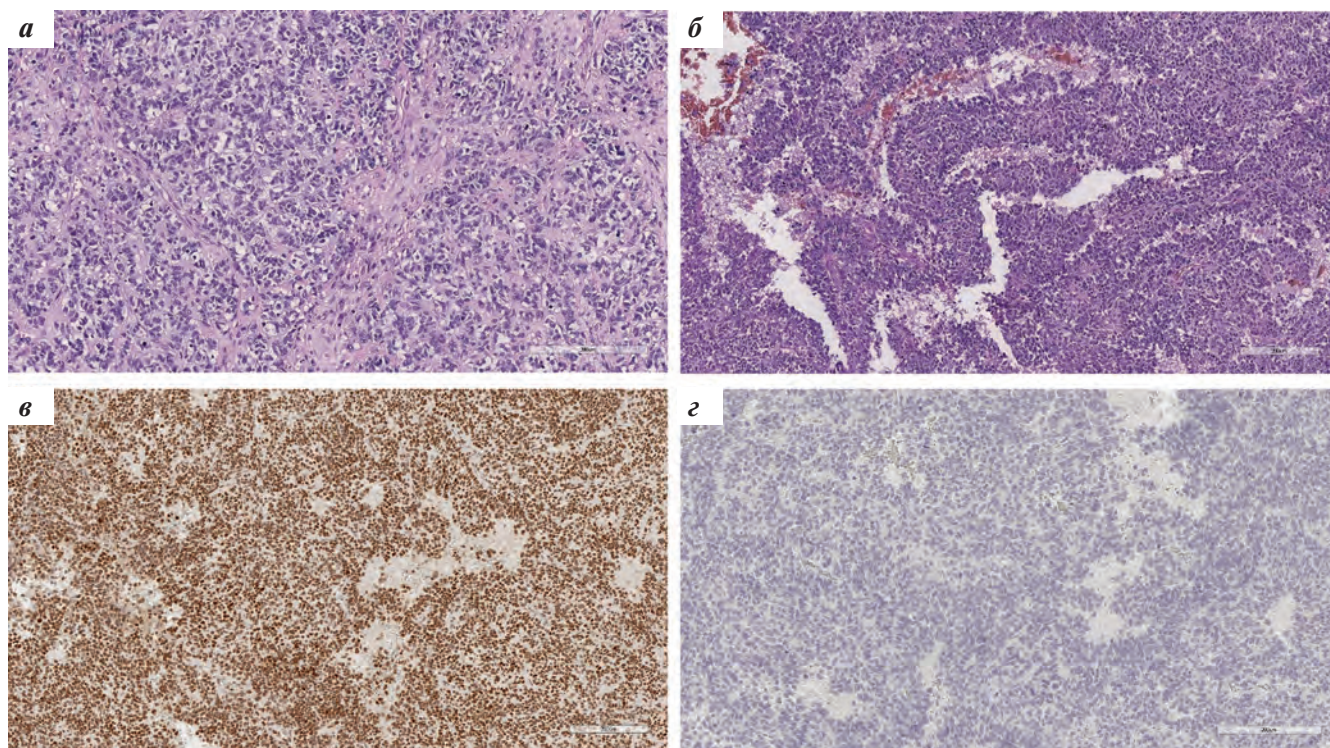


Рис. 3. Гистологические препараты опухоли: а — картина ЗНО с выраженной микроваскулярной пролиферацией, приводящей к фиброзу стромы. Между пролиферирующими сосудами расположены клетки злокачественной опухоли с частыми митозами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — клетки злокачественной опухоли образуют структуры по типу ворсинок, в центре которых расположен сосуд. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; в — иммуногистохимическое исследование с антителом INI1. Наблюдается тотальная ядерная экспрессия INI1 (коричневое окрашивание) в ядрах опухолевых клеток (что говорит об отсутствии мутации SMARCB1) и эндотелии сосудов (внутренний контроль корректной работы антитела), $\times 100$; г — иммуногистохимическое исследование с антителом SALL4. Экспрессия отсутствует (ядра опухолевых клеток не имеют коричневого окрашивания), что исключает ETMR, $\times 150$

Fig. 3. Histological preparations of the tumor: a — picture of a malignant tumor with pronounced microvascular proliferation leading to stromal fibrosis. Malignant tumor cells with frequent mitoses are located between the proliferating vessels. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; б — malignant tumor cells build structures like villi, with a vessel located in the center of the villi. Hematoxylin and eosin staining, $\times 300$; в — immunohistochemical study with the INI1 antibody. Total nuclear expression of the INI1 (brown staining) is observed both in the nuclei of tumor cells (which indicates the absence of SMARCB1 mutation) and in the vascular endothelium (internal control of the correct functioning of the antibody), $\times 100$; г — Immunohistochemical study with SALL4 antibody. Expression is absent (tumor cell nuclei do not have brown staining), which excludes ETMR, $\times 150$.

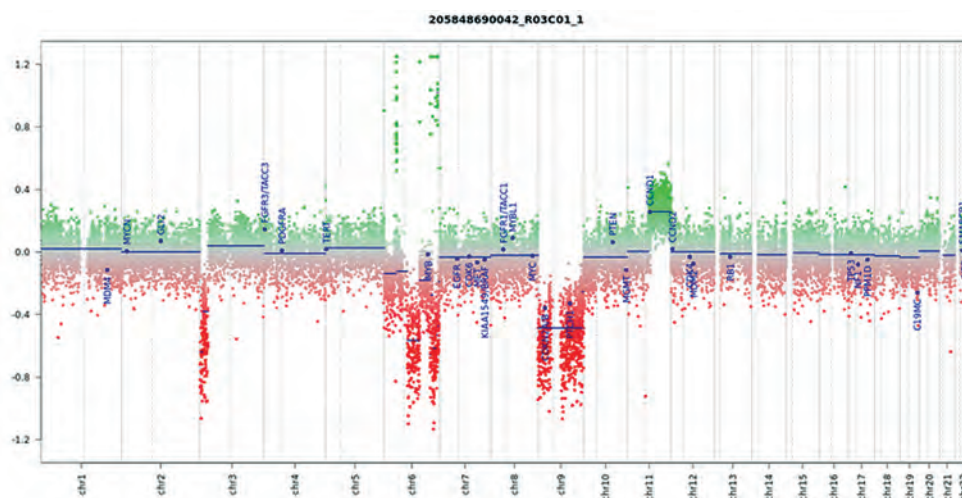


Рис. 4. Полногеномное метилирование на секвенаторе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System

Fig. 4. DNA methylation on the Illumina Next-Seq 550 Sequencing System

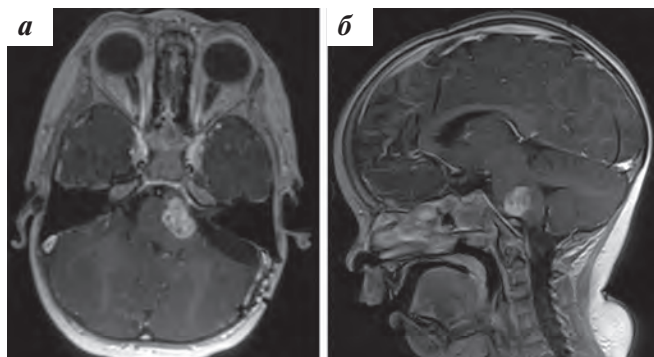


Рис. 5. МРТ с контрастированием в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после 3 курсов ПХТ

Fig. 5. T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (b) projections after 3 courses of polychemotherapy

С учетом крайне редкого гистологического диагноза эмбриональной опухоли, возраста пациентки младше 3 лет, отсутствия метастазирования и субтотального регресса новообразования на фоне стандартной ПХТ, отсутствия единых стандартов терапии принято решение о проведении тандемной высокодозной ПХТ с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток. Первый курс высокодозной ПХТ включал этопозид (суммарная доза (СД) 1000 мг/м²) и карбоплатин (СД 2000 мг/м²), 2-й курс — циклофосфамид (СД 4500 мг/м²) и тиотепу (СД 900 мг/м²). Трансплантацию выполняли на фоне стандартной сопроводительной терапии, в том числе профилактики пневмоцистной, грибковой, бактериальной и вирусной инфекций. Восстановление лейкопоза было зафиксировано на +14-й день после первой аутологичной трансплантации и на +13-й день после второй — на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Посттрансплантационный период после второй аутологичной трансплантации осложнился развитием герпетической инфекции, которая купирована на фоне противовирусной терапии. На фоне противомикробной и симптоматической терапии все осложнения были купированы, трансплантат функционировал удовлетворительно.

В дальнейшем в ЛДЦ МИБС пациентке проведен курс протонной ЛТ в объеме краниоспинального облучения (КСО) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,6 Гр № 15 до суммарной очаговой дозы (СОД) 24 Гр с последовательным локальным бустом на область остаточной опухоли левой половины Варолиево моста в РОД 1,8 Гр № 17 до СОД 30,6 Гр (суммарно до СОД 54,6 Гр).

МРТ после ЛТ свидетельствовала о полном регрессе остаточной опухоли в левых отделах Варолиево моста и левой средней ножке мозжечка (размер послеоперационных изменений составил 1,1 × 0,7 × 0,5 см) (рис. 6).

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга с ¹¹С-метионином не выявила метаболически активной опухоли.

По данным цитологического исследования ликвора опухолевых клеток выявлено не было.

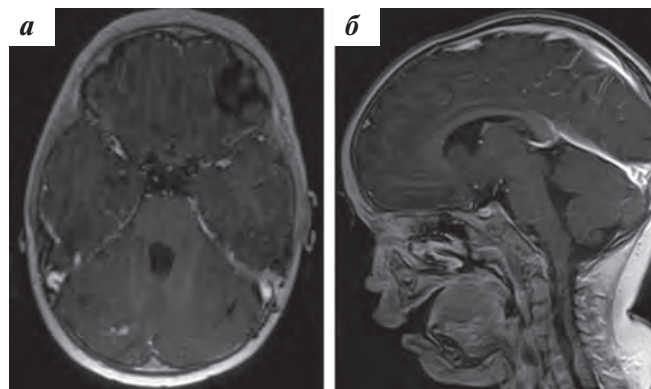


Рис. 6. МРТ с контрастированием в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после окончания комплексной терапии

Fig. 6. T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (b) projections after completion of complex therapy

Таким образом, имел место полный ответ на проведенную терапию. Девочка находится на динамическом наблюдении. На момент написания статьи длительность наблюдения за пациенткой с момента постановки диагноза составила 39 мес.

Обсуждение

Эмбриональные опухоли ЦНС у детей включают широкий спектр агрессивных ЗНО высокой группы риска. До недавнего времени схожие морфологические признаки этих опухолей представляли проблему в диагностике. Однако достижения в геномной технологии, интегрированные с существующими гистопатологическими данными, позволили более точно классифицировать и диагностировать эти опухоли [4]. Методика полногеномного метилирования ДНК стала важным инструментом как для классификации ранее известных опухолей ЦНС, так и для идентификации новых подтипов новообразований мозга, как это имеет место в случае недавно описанной эмбриональной опухоли с амплификацией *PLAGL1* [5, 6]. К генам семейства *PLAG* относятся *PLAGL1*, расположенный на хромосоме 6q24, *PLAG1*, расположенный на хромосоме 8q12, и *PLAGL2*, расположенный на хромосоме 20q11, которые кодируют факторы транскрипции цинкового пальца C2H2, участвующие в различных процессах, включая регуляцию клеточного цикла и пролиферацию [15]. Амплификация *PLAGL1* или *PLAGL2* была описана в опухолях мозга, состоящих из примитивных эмбриональных клеток, без устойчивой экспрессии GFAP и синаптофизина с окрашиванием десмином [6]. При этом стоит подчеркнуть, что эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL1* и *PLAGL2* отличаются различными клиническими характеристиками и прогнозом. Случаи эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2*, ранее описанные в международной литературе, представлены в таблице.

Анализ клинических примеров эмбриональных опухолей ЦНС с амплификацией *PLAGL*, ранее опубликованных в международной литературе (по данным PubMed и Google Scholar; период публикации — 2023–2025 гг.) (начало)

Analysis of clinical examples of CNS embryonal tumors with *PLAGL* amplification, previously published in the international literature (according to PubMed and Google Scholar; publication period: 2023–2025) (beginning)

№	Автор, год издания Author, year of publication	Амплификация Amplification	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Локализация Localization	Объем операции Volume of operation	Химиотерапия Chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome
1	Kecsk, 2023, 2025 [6, 10]	<i>PLAGL1</i>	17	—	ИТ IT	ЧР PR	Carbo/VP	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 55 мес Alive, PFS and OS — 55 mos
2		<i>PLAGL1</i>	16,3	Женский Female	СТ ST	1 и 2 — ЧР 1 and 2 — PR	ICE	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 43 мес Alive, PFS and OS — 43 mos
3		<i>PLAGL1</i>	15,5	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	Temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 38 мес Alive, PFS and OS — 38 mos
4		<i>PLAGL1</i>	6,5	Женский Female	СТ ST	Биопсия Biopsy	PEI + MB-maintenance	КСО 36 Гр, буст 54 Гр CSI 36 Gy, boost 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 26 мес Alive, PFS and OS — 26 mos
5		<i>PLAGL1</i>	1,4	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Head Start III	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 120 мес Alive, PFS and OS — 120 mos
6		<i>PLAGL1</i>	2	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 90 мес, ОБ — 96 мес Alive, PFS — 90 mos, OS — 96 mos
7		<i>PLAGL1</i>	2,5	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 28 мес Alive, PFS and OS — 28 mos
8		<i>PLAGL1</i>	13	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Temozolomide	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Умерла, ВБП — 88 мес, ОБ — 110 мес Dead, PFS — 88 mos, OS — 110 mos
9		<i>PLAGL1</i>	7	Женский Female	ИТ IT	1 и 2 — биопсия, 3 — ТР 1 and 2 — biopsy, 3 — TR	Не проводилась Not conducted	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Умерла, ВБП — 24 мес, ОБ — 48 мес Dead, PFS — 24 mos, OS — 48 mos
10		<i>PLAGL1</i>	9	Женский Female	СТ ST	ТР TR	НД ND	КСО 36 Гр, буст 54 Гр CSI 36 Gy, boost 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 180 мес Alive, PFS and OS — 180 mos
11		<i>PLAGL1</i>	18,3	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	Не проводилась Not conducted	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 3 мес, ОБ — 9 мес Dead, PFS — 3 mos, OS — 9 mos
12		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	1 — биопсия, 2 и 3 — ЧР 1 — biopsy, 2 and 3 — PR	CWS VHR	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 13 мес, ОБ — 40 мес Dead, PFS — 13 mos, OS — 40 mos
13		<i>PLAGL2</i>	1,9	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Умерла, ВБП — 28 мес, ОБ 54 мес Dead, PFS — 28 mos, OS — 54 mos
14		<i>PLAGL2</i>	2,5	Мужской Male	СТ ST	ТР TR	Carbo/VP + MEMMAT	Не проводилась Not conducted	Умер, ВБП — 12 мес, ОБ — 45 мес Dead, PFS — 12 mos, OS — 45 mos

Анализ клинических примеров эмбриональных опухолей ЦНС с амплификацией *PLAGL*, ранее опубликованных в международной литературе (по данным PubMed и Google Scholar; период публикации — 2023–2025 гг.) (окончание)

Analysis of clinical examples of CNS embryonal tumors with *PLAGL* amplification, previously published in the international literature (according to PubMed and Google Scholar; publication period: 2023–2025) (end)

№	Автор, год издания Author, year of publication	Амплификация Amplification	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Локализация Localization	Объем операции Volume of operation	Химиотерапия Chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome
15	Keck, 2023, 2025 [6, 10]	<i>PLAGL2</i>	2	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	VEC	Не проводилась Not conducted	Умер, ВБП — 1 мес, ОБ — 7 мес Dead, PFS — 1 mos, OS — 7 mos
16		<i>PLAGL2</i>	1,6	Мужской Male	ИТ IT	ЧР PR	SKK/PEI/Dox + HDCT with ASCR	КСО 19,4 Гр, буст 54 Гр CSI 19,4 Gy, boost 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 120 мес Alive, PFS and OS — 120 months
17		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 3 мес, ОБ — 70 мес Alive, PFS — 3 mos, OS — 70 mos
18		<i>PLAGL2</i>	1,8	Мужской Male	СТ ST	Биопсия Biopsy	Head Start III/HDCT with ASCR + temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 15 мес, ОБ — 43 мес Dead, PFS — 15 mos, OS — 43 mos
18		<i>PLAGL2</i>	1,3	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 2 мес, ОБ — 20 мес Alive, PFS — 2 mos, OS — 20 mos
20		<i>PLAGL2</i>	5	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умерла, ВБП — 11 мес, ОБ — 17 мес Dead, PFS — 11 mos, OS — 17 mos
21		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	НД ND	SKK	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 40 мес, ОБ — 56 мес Alive, PFS — 40 mos, OS — 56 mos
22		<i>PLAGL2</i>	1	Женский Female	СТ ST	НД ND	SKK	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 40 мес Alive, PFS and OS — 40 mos
23		<i>PLAGL2</i>	4	Мужской Male	СТ ST	НД ND	НД ND	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 8 мес Alive, PFS and OS — 8 mos
24		<i>PLAGL2</i>	2	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП и ОБ — 26 мес Alive, PFS and OS — 26 mos
25	Maldonado, 2024 [11]	<i>PLAGL2</i>	4	Женский Female	ИТ IT	ЧР PR	Не проводилась Not conducted	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 10 мес Alive, PFS and OS — 10 mos
26	Lee, 2024 [8]	<i>PLAGL1</i>	4	Мужской Male	СТ ST	1 и 2 — СР, 3 — ТР 1 and 2 — ST, 3 — TR	SJMB12	КСО 23,4 Гр, буст 54 Гр CSI 23,4 Gy, boost 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 7 мес Alive, PFS and OS — 7 mos
27		<i>PLAGL2</i>	2	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 57 мес Alive, PFS and OS — 57 mos

Примечание. Примечание. ИТ — интратенториальная; СТ — супратенториальная; ТР — тотальная резекция; СР — субтотальная резекция; ЧР — частичная резекция; НД — нет данных; HDCT — высокодозная химиотерапия; ASCR — применение аутологических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОБ — общая выживаемость.

Note. IT — infratentorial; ST — supratentorial; TR — total resection; SR — subtotal resection; PR — partial resection; CSI — craniospinal irradiation; ND — no data; HDCT — high-dose chemotherapy; ASCR — autologous stem cell rescue; CSI — craniospinal irradiation; PFS — progression-free survival; OS — overall survival.

Данная подборка включает 27 пациентов с молекулярно подтвержденными опухолями ЦНС, классифицированными как эмбриональные опухоли с амплификацией семейства *PLAG* на основе метилирования, которые демонстрируют амплификацию либо *PLAGL1* ($n = 12$), либо *PLAGL2* ($n = 15$). Так, частота опухолей с амплификацией *PLAGL1* и *PLAGL2* различна у лиц женского и мужского пола. У девочек частота опухолей *PLAGL1* выше, чем у мальчиков (соотношение по полу ж:м составляет 8:4). *PLAGL2*-опухоли, наоборот, чаще встречаются у пациентов мужского пола (соотношение по полу ж:м составляет 5:10). Возраст на момент постановки диагноза широко варьируется: от 1,4 до 18,3 года для эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL1* (медиана – 9 лет) и от 1 года до 5 лет для эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL2* (медиана – 1,9 года). В нашем случае возраст на момент постановки диагноза был 2,5 года. До установления данного молекулярного диагноза эти опухоли определялись первично как медуллобластомы, глиомы высокой степени злокачественности, саркомы, другие эмбриональные, нейроэпителиальные или неклассифицируемые опухоли. Соотношение супратенториальных и инфратенториальных опухолей в группе пациентов с амплификацией *PLAGL1* было одинаковым, а в группе с амплификацией *PLAGL2* более часто встречались опухоли супратенториальной локализации (соотношение 2:1). У 1 пациента с амплификацией *PLAGL1* на момент постановки диагноза были диагностированы метастатические очаги в пределах головного мозга (M2-стадия), и у 1 пациента с амплификацией *PLAGL2* развился ранний метастатический рецидив. Выполнение тотальной резекции было возможно у 7 из 12 пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* и у 5 из 15 пациентов с амплификацией *PLAGL2*. У 3 пациентов с амплификацией *PLAGL2* с признаками остаточной опухоли в послеоперационном периоде отмечалось раннее прогрессирование – в сроки от 1 до 3 мес.

В соответствии с первичными гистологическими диагнозами и с учетом возраста на момент диагностики пациентам проводили различные схемы терапии (см. таблицу). Так, большинство пациентов (9 из 12) с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* получали ПХТ после резекции опухоли (протокол указан в таблице), в 2 случаях ПХТ не проводилась (у обоих пациентов в дальнейшем констатирован летальный исход в сроки 9 и 48 мес), и у 1 пациента не представлены данные о варианте выполненной ПХТ. Среди пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL2* большинство (13 из 15) получали ПХТ, практически в половине случаев ($n = 6$) проводили высокодозную ПХТ с аутологичной трансплантацией, 1 пациент ПХТ не получал (он в ремиссии со сроком наблюдения 10 мес), и у 1 пациента не представлены данные о варианте проведенной ПХТ. Можно отметить, что лучшие результаты выживаемости были достигнуты у пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* на фоне менее

интенсивного лечения. ЛТ получали все пациенты с установленным диагнозом в возрасте старше 4 лет – проводили локальное облучение или КСО с бустом на ложе опухоли (см. таблицу). Также ЛТ использовали в качестве терапевтической опции в случае рецидива или прогрессирования болезни.

Рецидив или прогрессирование болезни были выявлены у 4 из 12 пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1*, при этом у 2 из них имели место поздние рецидивы в сроки более 5 лет от постановки диагноза (88 и 90 мес). В группе пациентов с амплификацией *PLAGL2* рецидив или прогрессирование болезни диагностированы у 9 пациентов в сроки от 1 до 40 мес.

Для данной когорты пациентов была рассчитана выживаемость по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли с использованием критерия log-rank. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

ББП была статистически значимо выше у пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* по сравнению с пациентами с амплификацией *PLAGL2* ($p = 0,0262$) (рис. 7а). При этом статистически значимой разницы в ОБ среди этих 2 типов опухолей выявлено не было ($p = 0,27328$) (рис. 7б). Также не наблюдали статистически значимой разницы в выживаемости в зависимости от пола, возраста пациента, объема резекции и локализации первичной опухоли.

Заключение

Гистологическая диагностика опухолей ЦНС является сложной задачей, поскольку многие из них имеют сходные морфологические особенности. До недавнего времени опухоли ЦНС диагностировались на основании гистологических данных и вспомогательных тестов, таких как иммуногистохимия, однако в настоящее время специфическое молекулярное тестирование является стандартом диагностики и лечения эмбриональных опухолей и представляет важную диагностическую и прогностическую значимость.

Эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* – это крайне редкие ЗНО ЦНС, диагностированные и дифференцированные от других типов эмбриональных опухолей ЦНС на основании молекулярно-генетического исследования совсем недавно. Учитывая небольшое количество зарегистрированных случаев, единого стандарта терапии в настоящее время нет.

В статье представлен обзор клинических случаев, ранее описанных в международной литературе, и проведен их детальный анализ. Так, резекция первичной опухоли и дальнейшая химиолучевая терапия являются основополагающими вехами в лечении данного типа новообразований. В нашем клиническом случае пациентка получила стандартную ПХТ по протоколу HIT-MED 2017, тандемную высокодозную ПХТ с аутологичной трансплантацией и протонную ЛТ

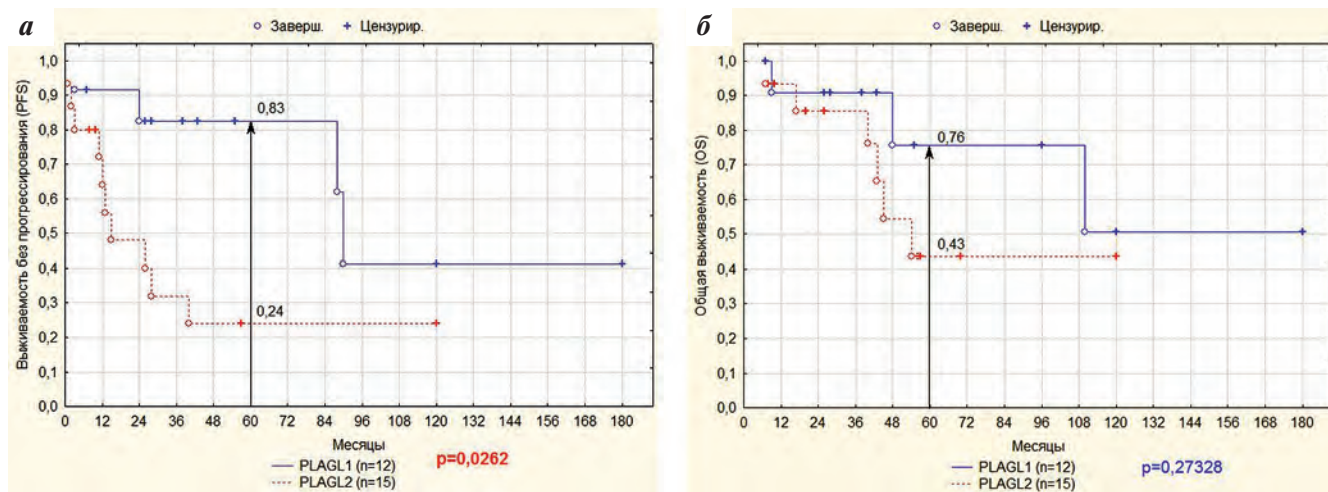


Рис. 7. ВБП (а) и ОБ (б) пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* [6, 8, 10, 11]

Fig. 7. PFS (a) and OS (b) of patients with embryonal tumors with *PLAGL1/PLAGL2* amplification [6, 8, 10, 11]

в объеме КСО с локальным бустом на область остаточной опухоли. На фоне терапии отмечалось значительное уменьшение размеров остаточной опухоли с достижением полного ответа, документированного по данным нейровизуализации, позитронно-эмиссионной томографии и цитологического исследования ликвора.

Наш клинический случай уникален по нескольким причинам. Новообразование, выявленное у пациент-

ки, продемонстрировало молекулярные признаки эмбриональной опухоли с амплификацией *PLAGL1*, которые не зарегистрированы в классификации опухолей ЦНС. Пациентка жива в течение 39 мес от момента постановки диагноза после комплексной терапии. Это исследование дает уникальное представление о том, как данные опухоли ведут себя клинически в течение длительного периода наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang P., Ma K., Chen T., Xue X., Ma D., Wang S., Chen X., Meng H., Cui G., Gao B., Lin J., Feng H., Chu W. Risk factor analysis for progressive spinal deformity after resection of intracanal tumors – a retrospective study of 272 cases. *BMC Neurol.* 2020;20(1):34. doi: 10.1186/s12883-019-1594-x. PMID: 31973698. PMCID: PMC6977227.
- Price M., Ballard C., Benedetti J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol.* 2024;26(Suppl 6):vi1–85. doi: 10.1093/neuonc/noae145. PMID: 39371035. PMCID: PMC11456825.
- Ostrom Q.T., Price M., Ryan K., Edelson J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: Pediatric Brain Tumor Foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 3):iii1–38. doi: 10.1093/neuonc/noac161. PMID: 36066969. PMCID: PMC9447434.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076. PMCID: PMC8328013.
- Кумирова Э.В., Озеров С.С., Рыжова М.В., Коновалов Д.М., Шехтман А.П., Емцова В.В., Вязова Ю.В., Андрианов М.М., Аббасова Е.В., Гвоздев А.А., Кадыров Ш.У., Карманов А.Л., Кушель Ю.В., Нечеснюк А.В., Пушкарёв О.И., Шапоchnik А.П., Штукерт А.В., Белогурова М.Б., Щербенко О.И., Румянцев А.Г. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией *FOXR2*. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):11–21. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-11-21 [Kumirova E.V., Ozerov S.S., Ryzhova M.V., Kononov D.M., Shekhtman A.P., Emtsova V.V., Vyazova Yu.V., Andrianov M.M., Abbasova E.V., Gvozdev A.A., Kadyrov Sh.U., Karmanov A.L., Kushel Yu.V., Nechesnyuk A.V., Pushkarev O.I., Shapochnik A.P., Shtukert A.V., Belogurova M.B., Shcherbenko O.I., Romyantsev A.G. Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with *FOXR2*-activation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(2):11–21. (In Russ.)].
- Keck M.K., Sill M., Wittmann A., Joshi P., Stichel D., Beck P., Okonechnikow K., Sievers P., Wefers A.K., Roncaroli F., Avula S., McCabe M.G., Hayden J.T., Wesseling P., Øra I., Nistér M., Kranendonk M.E.G., Tops B.B.J., Zapotocky M., Zamecnik J., Vasiljevic A., Fenouil T., Meyronet D., von Hoff K., Schüller U., Loiseau H., Figarella-Branger D., Kramm C.M., Sturm D., Scheie D., Rauramaa T., Pesola J., Gojo J., Haberler C., Brandner S., Jacques T., Sexton Oates A., Saffery R., Koscielniak E., Baker S.J., Yip S., Snuderl M., Ud Din N., Samuel D., Schramm K., Blattner-Johnson M., Selt F., Ecker J., Milde T., von Deimling A., Korshunov A., Perry A., Pfister S.M., Sahm F., Solomon D.A., Jones D.T.W. Amplification of the *PLAG*-family genes-*PLAGL1* and *PLAGL2* – is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with *PLAGL* amplification. *Acta Neuropathol.* 2023;145(1):49–69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2023;145(4):511–4. doi: 10.1007/s00401-023-02538-4. PMID: 36437415. PMCID: PMC9807491.
- Tauziède-Espariat A., Siegfried A., Nicaise Y., Dghayem D., Laprie A., Lubrano V., Richard P., Gauchotte G., Malczuk J., Klein O., Hasty L., Métais A., Chrétien F., Dangouloff-Ros V., Boddaert N., Sahm F., Sievers P., Varlet P., Uro-Coste E., RENOCIP-LOC. *PLAG1* fusions extend the spectrum of *PLAG(L)*-altered CNS tumors. *Acta*

- Neuropathol. 2023;146(6):841–4.
doi: 10.1007/s00401-023-02643-4. PMID: 37870637.
PMCID: PMC10627894.
8. Lee J.C., Koo S.C., Furtado L.V., Breuer A., Eldomery M.K., Bag A.K., Stow P., Rose G., Larkin T., Sances R., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Bodmer J.L., Willard N., Gokden M., Dahiya S., Roberts K., Bertrand K.C., Moreira D.C., Robinson G.W., Mo J.Q., Ellison D.W., Orr B.A. Concurrent ependymal and ganglionic differentiation in a subset of supratentorial neuroepithelial tumors with *EWSR1-PLAGL1* rearrangement. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):143. doi: 10.1186/s40478-024-01809-9. PMID: 39228008. PMCID: PMC11370057.
 9. d'Amati A., Adotti F., Gianni F., Cicala D., Covelli E., Cinalli G., D'Onofrio V., Errico M.E., Quaglietta L., Barresi S., Rossi S., Miele E., Antonelli M. *PLAG*-family amplified CNS embryonal tumour with *PLAG1* immunohistochemical expression: expanding the spectrum of diagnostic tools. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2025;51(2):e70017. doi: 10.1111/nan.70017. PMID: 40207790. PMCID: PMC11984066.
 10. Keck M.K., Tietze A., Bison B., Avula S., Engelhardt J., Faure-Contier C., Fenouil T., Figarella-Branger D., Goebell E., Gojo J., Haberler C., Hakumäki J., Hayden J.T., Korhonen L.S., Koscielniak E., Kramm C.M., Kranendonk M.E.G., Lequin M., Ludlow L.E., Meyronet D., Nyman P., Øra I., Perwein T., Pesola J., Rauramaa T., Reddingius R., Samuel D., Schouten-van Meeteren A.Y.N., Sexton-Oates A., Vasiljevic A., von Kalle T., Wefers A.K., Wesseling P., Zamecnik J., Zapotocky M., von Hoff K., Jones D.T.W. Comparative clinical and imaging-based evaluation of therapeutic modalities in CNS embryonal tumours with *PLAGL* amplification. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2025;51(2):e70015. doi: 10.1111/nan.70015. PMID: 40196918. PMCID: PMC11976507.
 11. Maldonado F., Geraldo A.F., Guarnizo A., Fernández-Ponce N., Baroni L., Rugilo C. Central nervous system embryonal tumor with *PLAGL1* amplification: a case report of a novel entity focusing on imaging findings. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(8):2603–7. doi: 10.1007/s00381-024-06422-8. PMID: 38642111.
 12. Копачев Д.Н., Рыжова М.В., Кисляков А.Н., Шайхаев Е.Г., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Мещеряков С.В., Власов П.А., Шкатова А.М., Семенова Ж.Б., Гуша А.О. Супратенториальная нейроэпителиальная опухоль со слиянием гена *PLAGL1* у детей – новый тип опухоли мозга с разнообразной морфологической картиной и отличительным метилиционным профилем (случай из практики и обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2024;88(2):62–8. doi: 10.17116/neiro20248802162. [Kopachev D.N., Ryzhova M.V., Kislyakov A.N., Shaykhaev E.G., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Meshcheryakov S.V., Vlasov P.A., Shkatova A.M., Semenova Zh.B., Guscha A.O. Supratentorial neuroepithelial tumor with *PLAGL1* gene fusion in children is a new type of brain tumor with a diverse morphological picture and a distinctive methylation profile. A case report and literature review. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2024;88(2):62–8. (In Russ.)].
 13. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schimpf D., Stichel D., Okonechnikov K., Reuss D.E., Benzel J., Maaß K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suñol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pagès M., Pouget C., Schweizer L., Kranendonk M.E.G., Akhtar N., Bunkowski S., Stadelmann C., Schüller U., Mueller W.C., Dohmen H., Acker T., Harter P.N., Mawrin C., Beschoner R., Brandner S., Snuderl M., Abdullaev Z., Aldape K., Gilbert M.R., Armstrong T.S., Ellison D.W., Capper D., Ichimura K., Reifenberger G., Grundy R.G., Jabado N., Krskova L., Zapotocky M., Vicha A., Varlet P., Wesseling P., Rutkowski S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pajtler K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6. PMID: 34355256. PMCID: PMC8500895.
 14. Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии.* 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/ptol20228403165. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(3):65–75. (In Russ.)].
 15. Adnani L., Dixit R., Chen X., Balakrishnan A., Modi H., Touahri Y., Logan C., Schuurmans C. *Plag1* and *Plag2* have overlapping and distinct functions in telencephalic development. *Biol Open.* 2018;7(11):bio038661. doi: 10.1242/bio.038661. PMID: 30361413. PMCID: PMC6262857.

Статья поступила в редакцию: 20.06.2025. Принята в печать: 01.08.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.06.2025. Accepted for publication: 01.08.2025.

Первый опыт применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у ребенка с остеосаркомой с последующей трансплантацией сердца

А.А. Цинцадзе^{1,2}, Н.В. Матинян^{1,3}, Е.И. Белоусова¹, Т.В. Горбунова¹, К.И. Киргизов¹, О.М. Романцова¹, В.В. Хайруллова¹, Д.В. Пузенко¹, Д.А. Бомбин⁴, Е.Л. Туманова^{3,5}, В.Н. Попцов⁶, А.Ю. Гончарова⁶, Н.Н. Колоскова⁶, М.В. Махалин⁷, А.И. Капкова⁸, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁵ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135;

⁸ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контактные данные: Анастасия Александровна Цинцадзе a.tsintsadze@ronc.ru

Актуальность. Жизнеугрожающие состояния в детской онкологии обусловлены как проявлениями злокачественного новообразования (ЗНО), так и осложнениями его лечения (инфекционные осложнения, индуцированная химиотерапией токсичность и др.). Одним из тяжелых осложнений является кардиотоксичность после введения антрациклинов, которая возникает в течение нескольких недель или месяцев и может проявляться рестриктивной кардиомиопатией с нарушением диастолической функции или дилатационной кардиомиопатией с истончением стенок левого желудочка (ЛЖ) и развитием систолической дисфункции ЛЖ. Данное осложнение имеет жизнеугрожающий характер. Информация о выживаемости пациентов детского возраста со ЗНО при развитии критической кардиомиопатии крайне скудна, как и случаи ее успешной коррекции с помощью вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО) с последующей ортотопической трансплантацией сердца (ТС).

Цель исследования — представить опыт мультидисциплинарного и мультицентрового подходов в лечении ребенка с остеосаркомой при возникновении жизнеугрожающей кардиомиопатии с острой недостаточностью кровообращения с использованием ВА-ЭКМО и последующей ТС.

Материалы и методы. Приводится описание клинического случая ребенка 13 лет с рецидивом остеосаркомы после первичного лечения, проведенного в возрасте 9 лет. Больному выполнено 5 курсов полихимиотерапии с включением антрациклинов без превышения кумулятивных доз. После завершения лечения у пациента была диагностирована индуцированная химиотерапией дилатационная кардиомиопатия, проявляющаяся застойной сердечной недостаточностью и развитием кардиогенного шока. Ребенку по жизненным показаниям была инициирована ВА-ЭКМО с последующей ортотопической ТС в течение 10 дней.

Заключение. За время проведения пациенту ЭКМО не было зафиксировано значимых осложнений, ребенок находился в ремиссии по основному заболеванию, что позволило выполнить успешную донорскую ТС с проведением стандартной иммуносупрессивной терапии. За 14-месячный период наблюдения трансплантат сердца функционировал удовлетворительно.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, детская онкология, трансплантация сердца, индуцированная химиотерапией кардиотоксичность

Для цитирования: Цинцадзе А.А., Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Горбунова Т.В., Киргизов К.И., Романцова О.М., Хайруллова В.В., Пузенко Д.В., Бомбин Д.А., Туманова Е.Л., Попцов В.Н., Гончарова А.Ю., Колоскова Н.Н., Махалин М.В., Капкова А.И., Варфоломеева С.Р. Первый опыт применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у ребенка с остеосаркомой с последующей трансплантацией сердца. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):95–102.

Информация об авторах

А.А. Цинцадзе: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: a.tsintsadze@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделом анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

Е.И. Белоусова: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской

онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, ассистент кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: moyta_526@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: t.gorbunova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

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

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

Д.В. Пузенко: заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dpuzenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2607-3895>

Д.А. Бомбин: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения экстренной детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии Морозовской ДГКБ, e-mail: dimas04@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3152-0796>

Е.Л. Туманова: д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая патологоанатомическим отделением ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, e-mail: elena07tumanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

В.Н. Попцов: д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации и заместитель директора НМИЦ ТиИО им. акад. В.И. Шумакова, e-mail: popstov_vit@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2910-9571>

А.Ю. Гончарова: к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения НМИЦ ТиИО им. акад. В.И. Шумакова, e-mail: anuta.goncharova3012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4815-7045>

Н.Н. Колоскова: д.м.н., заведующая кардиологическим отделением НМИЦ ТиИО им. акад. В.И. Шумакова, e-mail: nkrasotka@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5819-9046>

М.В. Махалин: к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии врожденных пороков сердца НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, e-mail: mmaxalin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9051-1477>, SPIN-код: 1462-5829, AuthorID: 685436

А.И. Капкова: студентка 6-го курса лечебного факультета РосУниМеда, e-mail: kapkovaalina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9075-7123>

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

Вклад авторов

А.А. Цинцадзе, Н.В. Матинян: концепция и дизайн исследования

А.А. Цинцадзе, Е.И. Белоусова: написание текста рукописи, составление резюме

А.А. Цинцадзе, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов, О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, Д.В. Пузенко, Д.А. Бомбин, Е.Л. Туманова, В.Н. Попцов, А.Ю. Гончарова, Н.Н. Колоскова, М.В. Махалин, А.И. Капкова, С.Р. Варфоломеева: сбор и обработка материала

First experience applications of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a child with osteosarcoma followed by heart transplantation

A.A. Tsintsadze^{1,2}, N.V. Matinyan^{1,3}, E.I. Belousova¹, T.V. Gorbunova¹, K.I. Kirgizov¹, O.M. Romantsova¹, V.V. Khairullova¹, D.V. Puzenko¹, D.A. Bombin⁴, E.L. Tumanova^{3,5}, V.N. Poptsov⁶, A.Yu. Goncharova⁶, N.N. Koloskova⁶, M.V. Makhalin⁷, A.I. Kapkova⁸, S.R. Varfolomeeva¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

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

⁵N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia;

⁶Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia;

1 Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; ⁷A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry

of Health of Russia; 135 Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; ⁸Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia;

4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Relevance. Life-threatening conditions in pediatric oncology are caused either by tumor diseases or treatment of a tumor disease (chemotherapy-induced cardiotoxicity after the administration of anthracyclines, high doses of cyclophosphamide, ifosfamide, etc.). Cardiotoxicity occurs over weeks to months and may manifest as restrictive cardiomyopathy with impaired diastolic function or dilated cardiomyopathy with thinning of the left ventricular wall and development of left ventricular systolic dysfunction. Information on the survival of pediatric patients with malignant neoplasms after veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) followed by orthotopic heart transplantation is not found in the published literature.

Purpose of the study – to present the experience of a multidisciplinary and multicenter approach in the treatment of a child with osteosarcoma in the event of life-threatening cardiomyopathy with acute circulatory failure, the use of VA-ECMO and subsequent heart transplantation.

Materials and methods. A description of a clinical case of treatment of a 13-year-old child with relapse of osteosarcoma after primary treatment in 9-year-old. The child underwent 5 courses of polychemotherapy with the inclusion of anthracyclines without exceeding cumulative doses. After completion of treatment, the child was diagnosed with chemotherapy-induced dilated cardiomyopathy, manifested by congestive heart failure and the development of cardiogenic shock. The child was initiated for vital indications VA-ECMO followed by orthotopic heart transplantation within 10 days.

Conclusion. During the time the patient was on ECMO, no significant complications were recorded; the child was in remission of the underlying

disease, which made it possible to perform a successful donor heart transplantation with standard immunosuppressive therapy. During the observation period of 14 months, the heart transplant functioned satisfactorily.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation, pediatric oncology, heart transplantation, chemotherapy-induced cardiotoxicity

For citation: Tsintsadze A.A., Matinyan N.V., Belousova E.I., Gorbunova T.V., Kirgizov K.I., Romantsova O.M., Khairullova V.V., Puzenko D.V., Bombin D.A., Tumanova E.L., Poptsov V.N., Goncharova A.Yu., Koloskova N.N., Makhalin M.V., Kapkova A.I., Varfolomeeva S.R. First experience applications of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a child with osteosarcoma followed by heart transplantation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):95–102.

Information about the authors

A.A. Tsintsadze: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant Professor Department of Anesthesiology and Resuscitation of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.tsintsadze@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

E.I. Belousova: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov, Assistant Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the Department of Professional Education at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: moyra_526@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Children's Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: t.gorbunova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

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

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o.romantsova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: v.khairullova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

D.V. Puzenko: Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dpuzenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2607-3895>

D.A. Bombin: Anesthesiologist-resuscitator Department of Emergency Children's Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dimas04@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3152-0796>

E.L. Tumanova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of Children, Institute of Human Biology and Pathology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Pathological Anatomy Department at N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry; <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

V.N. Poptsov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department and Deputy Director Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russia, e-mail: poptsov_vit@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2910-9571>

A.Yu. Goncharova: Cand. of Sci. (Med.), Cardiologist Cardiology Department at Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russia, e-mail: anuta.goncharova3012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4815-7045>

N.N. Koloskova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department at Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russia, e-mail: nkrasotka@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5819-9046>

M.V. Makhalin: Cand. Of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher Fellow in the Department of Emergency Surgery for Congenital Heart Defects A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmaxalin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9051-1477>, SPIN-code: 1462-5829, AuthorID: 685436

A.I. Kapkova: 6th year Student of the Faculty of Medicine at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; e-mail: kapkovaalina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9075-7123>

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' contribution

A.A. Tsintsadze, N.V. Matinyan: concept and research design

A.A. Tsintsadze, E.I. Belousova: writing the text of the article, composing a resume

A.A. Tsintsadze, T.V. Gorbunova, K.I. Kirgizov, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, D.V. Puzenko, D.A. Bombin, E.L. Tumanova, V.N. Poptsov,

A.Yu. Goncharova, N.N. Koloskova, M.V. Makhalin, A.I. Kapkova, S.R. Varfolomeeva: 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.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обобщенной 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

Дети с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии злокачественных новообразований (ЗНО) все чаще поступают для лечения в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Наиболее часто острые проявления включают сердечную недостаточность (СН), легочную гипертензию и перикардальный выпот. Острые кардиотоксичные реакции проявляются в течение первой недели терапии и обычно обратимы при снижении дозы. Однако обратимость не всегда полная, и дисфункция левого желудочка (ЛЖ) может прогрессировать. Кардиотоксичность возникает в течение нескольких недель или месяцев и может проявляться рестриктивной кардиомиопатией с нарушением диастолической функции или дилатационной кардиомиопатией с истончением стенок ЛЖ и развитием систолической дисфункции ЛЖ [1]. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является краеугольным камнем вмешательства для лечения тяжелой сердечной или дыхательной недостаточности (ДН) у взрослых и детей, которая не поддается обычному лечению. В отчете Международного регистра ЭКМО, содержащем данные с момента создания и до 2020 г., выявлено 5682 случая ЭКМО у детей, среди которых выживаемость до выписки составляет 42 %, при этом показаниями в более чем 70 % случаев являются заболевания сердца [2, 3]. Нами были проанализированы 604 статьи, размещенные в PubMed, Google Scholar, Research Gate, Scopus за последние 25 лет, соответствующие следующим критериям поиска: ЭКМО и дети/педиатрические пациенты. Разнородность представленных данных не позволяла провести их метаанализ. При этом всего 28 работ были посвящены детям/педиатрическим пациентам со ЗНО. В большинстве из них сообщалось о применении ЭКМО у пациентов с респираторными повреждениями, осложнившими проведение высокодозной химиотерапии и/или трансплантации костного мозга [4] или остановкой сердечно-легочной деятельности вследствие развития синдрома острого лизиса опухоли [5]. В русскоязычной литературе встречается 1 статья, которая также описывает применение ВА-ЭКМО у ребенка 17 месяцев с опухолью центральной нервной системы при респираторном повреждении [6]. В 5 рукописях сообщалось о проведении ЭКМО пациентам с опухолями средостения с риском респираторного или сердечно-сосудистого коллапса [7–11]. Стоит отметить, что 26 из 28 работ посвящены проведению вено-венозной ЭКМО и только в 2 случаях сообщалось о проведении ВА-ЭКМО [9, 12].

Необходимо подчеркнуть, что информации о выживаемости пациентов детского возраста со ЗНО после проведения ВА-ЭКМО с последующей ортотопической трансплантацией сердца (ТС) в опубликованной литературе с глубиной анализа за последние 25 лет не встречается.

Цель исследования — представить опыт мультидисциплинарного и мультицентрового подхода в лечении ребенка с остеосаркомой при возникновении жизнеугрожающей кардиомиопатии с острой недостаточностью кровообращения, использованием ВА-ЭКМО и последующей ТС.

Клинический случай

Ребенок, 9 лет, поступил в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: остеосаркома дистального отдела правой бедренной кости.

При первичном лечении ребенку после 2 курсов неоадъювантной полихимиотерапии (нПХТ) проведено эндопротезирование правого коленного сустава (установлен раздвижной эндопротез Stanmore) и 6 курсов адъювантной ПХТ (аПХТ).

В возрасте 11 лет при повторном поступлении обнаружен рецидив в мягких тканях правого бедра и метастатическое поражение легких. Иницирована противорецидивная терапия. С учетом срока рецидивирования и объема поражения проведено 29 нед терапии по протоколу EURAMOS-1.

В рамках локального контроля выполнена торакотомия, атипичная резекция метастазов сегментов S1, 2, 3, 4 и 8 правого легкого. Эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование проводилось перед каждым курсом, сопровождавшимся введением антибиотика антрациклинового ряда (доксорубицина). Значимого снижения фракции выброса с момента инициации специфической терапии отмечено не было. При проведении очередного обследования сердечной деятельности (ЭХО-КГ): конечно-диастолический объем (КДО) — 73 мл, конечно-систолический объем (КСО) — 32 мл, фракция выброса (ФВ) (4 с) — 56 %. Признаков систолической и диастолической дисфункции ЛЖ не выявлено.

После проведения 5-го курса аПХТ возникли осложнения в виде гепатотоксичности IV степени (наблюдаемой в 75 % случаев на фоне проведения высоких доз метотрексата), двустороннего гидроторакса и асцита (элиминация метотрексата стандартная — на 72 ч и 96 ч соответственно).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки — гидроторакс, объем жидкости в правой плевральной полости — 700 мл, в левой — 450 мл, что косвенно свидетельствовало о перегрузке большого круга кровообращения.

С +13-х суток от курса аПХТ у ребенка отмечается постепенное нарастание ДН при стабильной гемодинамике. На +18-е сутки в связи с нарастанием ДН и сердечно-сосудистой недостаточности пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По анализу кислотно-щелочного состояния крови отмечается высокий уровень лактата (28,0 ммоль/л), сдвиг оснований в сторону ацидоза, N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид > 25 000 пг/мл.

По данным проведенной ЭХО-КТ у пациентки отмечались признаки выраженной дисфункции ЛЖ и правого желудочка со снижением ФВ менее 20 % с диффузной гипокинезией. По данным проведенной электрокардиографии отмечалось отсутствие нарастания зубца R в грудных отведениях, без ишемических изменений сегмента ST.

На +19-е сутки от курса аПХТ в связи с бесперспективностью медикаментозной терапии пациентке по жизненным показаниям проведено периферическое подключение ВА-ЭКМО с помощью аппарата Medos Deltastream. Канюлирована бедренная вена справа канюлей 19Fr Biomedicus для забора крови из правого предсердия и бедренная артерия слева с возвратом крови ретроградно через систему общей подвздошной артерии (с объемной скоростью перфузии 2,5–4 л/мин) канюлей 18 Fr Medtronic EOPA с перфузией левой нижней конечности через отдельную магистраль.

В первые сутки проведения ВА-ЭКМО и на +20-е сутки от курса аПХТ отмечается регресс симптомов полиорганной недостаточности (ПОН), состояние ребенка с положительной динамикой: стабильная гемодинамика на фоне минимальной вазопрессорной поддержки, снижение лактатемии, нормализация показателей кислотно-щелочного состояния крови (таблица).

На +22-е сутки от курса аПХТ консилиумом с привлечением внешних специалистов НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова решено продолжить комплексную интенсивную

терапию с ВА-ЭКМО. Учитывая бесперспективность консервативной терапии, минимальные шансы на восстановление насосной функции миокарда ЛЖ, рекомендовано проведение срочной ортотопической ТС.

На +24-е сутки от курса аПХТ и 5-е сутки ВА-ЭКМО произведен перевод в специализированное медицинское учреждение. Пациентка подготовлена к проведению срочной ортотопической ТС. Противопоказаний со стороны основного заболевания для проведения вмешательства с применением иммуносупрессорной терапии, в том числе с использованием глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина, микофенолата мофетила нет, так как признаков прогрессирования основного заболевания не выявлено. Противоопухолевое лечение по протоколу EURAMOS-1 закончено.

На +25-е сутки от курса аПХТ на фоне продолжающейся ВА-ЭКМО в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова выполнена ортотопическая ТС. При поступлении пациентке был присвоен статус неотложности выполнения ТС 1А в соответствии с алгоритмом UNOS. Нахождение в листе ожидания неотложной ТС составило 3 сут, предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (МПК) методом периферической ВА-ЭКМО (пВАЭКМО) и ИВЛ – соответственно 6 и 3 сут. В дотрансплантационном периоде в целях гемодинамической поддержки помимо пВА-ЭКМО (6600 об/мин, 2,5 л/мин или 1,85 л/мин/м²) применили допамина гидрохлорид (4 мкг/кг/мин) и адреналина

Нормализация показателей крови

Normalization of blood parameters

Показатель Indicator	Дни наблюдения Observation days					
	за 2 дня до подключения 2 days before connection	за 1 день до подключения 1 day before connection	1-е сутки ЭКМО 1 st day of ECMO	2-е сутки ЭКМО 2 nd day of ECMO	3-е сутки ЭКМО 3 rd day of ECMO	4-е сутки ЭКМО 4 th day of ECMO
РН	7,190	7,195	7,583	7,538	7,540	7,432
pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	82,7	35,8	32,3	102,0	29,8	134,0
pCO ₂ , мм рт. ст. pCO ₂ , mmHg	15,1	27,7	40,4	38,9	33,8	53,2
HCO ₃ -(P)	10,8	11,3	37,4	33,4	29,3	33,2
BE, ммоль/л BE, mmol/l	–18,9	–16,3	14,5	9,7	5,9	9,5
Гемоглобин, г/л Hb, g/l	10,9	8,16	6,92	10,7	10,1	11,0
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,7	1,7	1,7	10,7	11,8	8,0
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/l	28,0	17,0	16,0	3,2	4,2	2,6
Тромбоциты Platelets (PLT)E+9/L	43,20	31,70	54,30	35,20	31,40	56,10
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	80,0	80,85	649,0	782,0	589,67	443,17
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/l	—	—	3376,0	2997,0	1303,60	977,0
NT-pro BNP, пг/мл NT-pro BNP, pg/ml	> 25 000	> 25 000	—	—	> 25 000	—

гидрохлорид (20 нг/кг/мин). Предоперационное исследование центральной гемодинамики выявило отсутствие высокой предтрансплантационной легочной гипертензии (транспульмональный градиент — 3,0 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление — 1,9 ед. Вуда) при величине сердечного выброса/индекса — 1,6 л/мин/1,1 л/мин/м². При повторной ЭХО-КГ подтвердили грубое нарушение систолической функции ЛЖ: КДО — 95 мл, КСО — 84 мл, ударный объем — 11 мл, фракция изгнания — 11,6 %.

Возраст донора сердца мужского пола составил 48 лет, причина смерти головного мозга — нетравматическое повреждение головного мозга по геморрагическому типу. Продолжительность ИВЛ — 4 сут. Эхокардиографические параметры донора сердца: восходящая аорта — 3,1 см; правый желудочек — 3,2 см (4-камерная проекция); межжелудочковая перегородка — 1,1 см; задняя стенка ЛЖ — 1,1 см; КДО ЛЖ — 99,0 мл; КСО ЛЖ — 37,0 мл; ударный объем — 62,0 мл; фракция изгнания ЛЖ — 63 %. Отсутствовали нарушения локальной сократимости ЛЖ и правого желудочка и патология клапанного аппарата сердца. Наибольшая дозировка норадреналина на этапе кондиционирования донора сердца составила 560 нг/кг/мин, непосредственно перед изъятием донорских органов — 200 нг/кг/мин. Показатели лабораторного обследования донора сердца: гемоглобин — 15,2 г/дл; общий белок — 64,0 г/л; натрий — 139,0 ммоль/л; рН — 7,43; ВЕ_a — 2,1 ммоль/л; Р_aСО₂ — 28,0 мм рт. ст.; Р_aО₂ — 261 мм рт. ст.; мочевины — 12,4 ммоль/л; креатинин — 156 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза — 33 Ед/л; аспаратаминотрансфераза — 66,0 Ед/л. Оценка донора сердца по шкале Eutransplant Heart Donor Score составила 12 баллов, по шкале RADIAL — 2 балла, по шкале Donor Risk Index — 2 балла.

Фармакохолодовую консервацию донорского сердца осуществляли в histidine-tryptophan-ketoglutarate (НТК, Кустиодол) (3,0 л). ТС выполнили по бикавальной методике. Продолжительность анестезии составила 7 ч 55 мин, оперативного вмешательства — 6 ч, пришивания донорского сердца — 55 мин, искусственного кровообращения — 131 мин, ишемии и реперфузии сердечного трансплантата — соответственно 236 и 25 мин. Ориентировочная интраоперационная кровопотеря составила около 3,5 л, что потребовало значимой трансфузионной терапии (эритромаасса — 1510 мл, свежезамороженная плазма — 2120 мл, тромбомаасса — 440 мл).

Продолжительность послеоперационного применения ВА-ЭКМО составила 5,5 сут. Продолжительность послеоперационного применения адреналина гидрохлорида составила 22 ч, максимальная дозировка допамина гидрохлорида — 8,3 мкг/кг/мин, наибольшее значение вазоактивного инотропного индекса 11,3 (первые послеоперационные сутки). Учитывая необходимость пролонгированной послеоперационной ИВЛ в первые послеоперационные сутки, была выполнена трахеостомия. Деканюляцию трахеи произвели

на 8-е послеоперационные сутки в связи с регрессом респираторных нарушений. Реципиент сердца была переведена из ОРИТ на 21-е посттрансплантационные сутки без потребности в симпатомиметической терапии. Послеоперационная кровопотеря по страховочным дренажам составила 1550 мл. Объем послеоперационной трансфузионной терапии был следующим: свежезамороженная плазма — 3400 мл; альбумин — 1500 мл; тромбомаасса — 1680 мл.

Для индукционной иммуносупрессии использовали базиликсимаб (20 мг, на первые и 4-е послеоперационные сутки). На момент перевода из ОРИТ реципиент получала 2-компонентную схему иммуносупрессивной терапии: метилпреднизолон — 6 мг, такролимус — 1,5 мг 2 раза/сут. Схема антимикробной химиотерапии за время лечения в условиях ОРИТ включала бианепем — 600 мг 2 раза/сут; ванкомицин — 750 мг/сут; цефтазидин/авибактам — 2,5 г 3 раза/сут; полимиксин — 40 мг 2 раза/сут; флуконазол — 100 мг; бисептол — 480 мг/сут.

Учитывая стабилизацию состояния, в целях дальнейшего лечения на 19-е послеоперационные сутки пациентка была переведена в профильное хирургическое отделение. В течение последующих 10 сут пациентка нуждалась в продолжении инотропной поддержки кровообращения допамином в начальной дозе 2,8 мкг/кг/мин с последующей постепенной отменой до достижения полного регресса миокардиальной недостаточности. По данным ЭХО-КГ в течение всего времени нахождения в отделении глобальная систолическая функция ЛЖ оставалась удовлетворительной, фракция выброса ЛЖ колебалась от 62 до 67 %. Проводилось суточное холтеровское мониторирование. На протяжении всего периода наблюдения функция трансплантата сердца оставалась стабильной. С учетом исходной тяжести состояния пациентки, общей астенизации, а также удовлетворительных показателей функции трансплантата по данным неинвазивных методов исследования было принято решение об отсроченном проведении коронароангиографии и эндомиокардиальной биопсии трансплантата.

В раннем послеоперационном периоде была выбрана тактика отсроченного назначения микофенолата мофетила в качестве второго компонента базовой иммуносупрессивной терапии с учетом состояния после ПХТ, тромбоцитопении. Доза такролимуса титровалась в зависимости от целевых концентраций препарата в сыворотке крови и на момент выписки составила 4 мг/сут при целевой концентрации 13 нг/мл. При выписке из стационара пациентка принимала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую комбинацию такролимуса, микофенолата мофетила (500 мг/сут) и метилпреднизолона (6 мг/сут).

По данным гистологического исследования в препаратах ЛЖ и правого желудочка отмечаются морфологические признаки вторичной кардиомиопатии.

Обсуждение

Антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубицин, эпирубицин и идарубицин, остаются наиболее эффективными саркомоориентированными препаратами. По состоянию на 2018 г. они являются одними из наиболее распространенных химиотерапевтических средств и до сих пор представляют собой основу лечения многих солидных ЗНО [13, 14]. К сожалению, их эффективность в системной терапии сарком у детей ограничена кумулятивной дозозависимой кардиотоксичностью, которая, в свою очередь, может вызывать необратимую СН. Частота развития дисфункции ЛЖ на фоне токсического поражения антрациклиновыми антибиотиками, проявляющейся в виде стойкой СН, составляет 2,2 % [15]. Одним из важнейших факторов, определяющих развитие СН, является кумулятивная доза доксорубицина, причем риск ее развития наступает при достижении кумулятивной дозы 550 мг/м², что составляет 3–5 %, и увеличивается до 18–48 % при дозе 700 мг/м² [16]. Кумулятивная доза антрациклина является предиктором развития СН. До 65 % пациентов со ЗНО в детском возрасте, получавших доксорубицин, имеют эхокардиографические признаки нарушений сократительной функции ЛЖ [16]. Зачастую кардиотоксические эффекты реализуются не ранее 5 лет после окончания специфической терапии и являются наиболее частыми отсроченными побочными явлениями специфической терапии. В нескольких клинических случаях была описана редкая форма острой антрациклиновой кардиотоксичности, одним из пусковых механизмов которой является воспалительная реакция — стресс-индуцированная кардиомиопатия [17, 18]. У нашей пациентки кумулятивная доза доксорубицина к моменту окончания лечения составила 450 мг/м², что на фоне повышенной преднагрузки, вызванной сопроводительной терапией после введения высокодозного метотрексата (инфузия — 3 л/м²) и исходным астеническим синдромом с белково-энергетической недостаточностью II степени, привело к дилатационной кардиомиопатии с диффузной гипокинезией миокарда со снижением ФВ менее 20 %, кардиогенному шоку, ДН и ПОН.

Среди пациентов детского возраста большинство данных по проведению ЭКМО сосредоточено у пациентов с кардиологическими патологиями [19–21], в литературе отмечается благоприятный прогноз для больных, которым требуется ЭКМО в качестве моста перед ТС [22, 23]. Однако ретроспективные исследования среди пациентов с выполненной ЭКМО у детей с иммуносупрессией и/или при проведении химиотерапии продемонстрировали более высокие показатели смертности — до 65–70 % [24], а также повышенный риск инфекций [25]. Несмотря на это, в нашем наблюдении было принято решение о проведении ВА-ЭКМО как единственно возможном методе поддержки жизни. Решение о назначении ЭКМО

ребенку со ЗНО должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, при этом важным фактором является прогноз заболевания [26, 27].

Поскольку у нашей пациентки противоопухолевое лечение по протоколу EURAMOS-1 было закончено, признаков прогрессирования основного заболевания не выявлено и отмечался регресс признаков ПОН (в виде снижения уровня лактата крови с 28 до 2,5 ммоль/л, билирубина — со 160 до 80 ммоль/л, аспартатаминотрансферазы — с 3700 до 120 Ед/л, снижения доз вазопрессорной и кардиотонической поддержки с последующим уходом от нее), то стало возможным проведение ортотопической ТС. Функция трансплантата сохранялась удовлетворительной. ЭХО-КГ в динамике после ТС: аорта не расширена. Полости сердца не расширены. Глобальная сократимость ЛЖ и ПЖ удовлетворительная. Четких зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ-Е/е — 14. Легочной гипертензии нет. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации, ФВ — 75 %.

Через 6 мес после ТС был выявлен рецидив остеосаркомы, проведено специфическое лечение, однако в результате обширного кровоизлияния в головной мозг на фоне тромбоцитопении после проведенной терапии наступил летальный исход. Длительность наблюдения от момента ортотопической ТС составила 14 мес. В течение этого времени трансплантат сердца функционировал удовлетворительно.

Заключение

За время проведения пациенту ЭКМО не было зафиксировано значимых осложнений, ребенок был в ремиссии по основному заболеванию, что позволило выполнить успешную донорскую ТС с проведением стандартной иммуносупрессивной терапии. Продемонстрированный клинический случай показал возможность мультидисциплинарного взаимодействия специалистов различных направлений для лечения жизнеугрожающего состояния у ребенка. Лечение подобных пациентов невозможно без каждого из звеньев — врачей — детских онкологов, реаниматологов, кардиохирургов, специалистов по органной трансплантации и Федерального центра медицины катастроф. Выбор оптимальной тактики и стратегии в подобных случаях является чрезвычайно сложной задачей, учитывая огромное количество переменных, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты лечения таких пациентов. Принятие окончательного решения о выборе оптимальных методов терапии в каждом конкретном случае является прерогативой мультидисциплинарной команды и должно основываться на персонифицированном подходе к пациенту с учетом прямого, опосредованного и взаимного влияния всех факторов на течение и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неотложная помощь иммунокомпрометированным пациентам в детской онкогематологии. Под ред. Кристины Н. Дункан, Джули-Эн М. Талано, Дженифер А. МакАртур; пер. с англ. Под ред. Г.А. Новичковой, И.Г. Хамина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 263–4. [Emergency care for immunocompromised patients in pediatric oncohematology. Edited by Christina N. Duncan, Julie-Ann M. Talano, Jennifer A. MacArthur; translation from English. Edited by G.A. Novichkova, I.G. Khamin. M.: GEOTAR-Media, 2023. Pp. 263–4. (In Russ.)].
2. Thiagarajan R.R., Laussen P.C., Rycus P.T., Bartlett R.H., Bratton S.L. Extracorporeal membrane oxygenation to aid cardiopulmonary resuscitation in infants and children. *Circulation*. 2007;116:1693–700. PMID: 17893278.
3. Topjian A.A., Raymond T.T., Atkins D., Chan M., Duff J.P., Joyner B.L. Jr, Lasa J.J., Lavonas E.J., Levy A., Mahgoub M., Meckler G.D., Roberts K.E., Sutton R.M., Schexnayder S.M.; Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020; 142(16_suppl_2):S469–523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901.
4. Wolfson R.K., Kahana M.D., Nachman J.B., Lantos J. Extracorporeal membrane oxygenation after stem cell transplant: Clinical decision-making in the absence of evidence. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:200–3. PMID: 15730609.
5. Huang M., Owen E., Myers S., Raj A. Cardiopulmonary failure requiring ECMO bypass resulting from leukemia cell lysis in a patient with childhood acute myelomonocytic leukemia. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:640528. doi: 10.1155/2015/640528.
6. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Федуллова Е.Е., Терёшина А.А., Кириченко М.М., Морозов К.А., Горелов И.И., Латыпов А.К., Меньшугин И.Н., Белогурова М.Б., Мазурок В.А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2021;16(2):81–5. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-81-85. [Evsytina E.P., Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Fedulova E.E., Tereshina A.A., Kirichenko M.M., Morozov K.A., Gorelov I.I., Latypov A.K., Menshugin I.N., Belogurova M.B., Mazurok V.A. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child with central nervous system tumor. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16(2):81–5. (In Russ.)].
7. Wickiser J.E., Thompson M., Leavey P.J., Quinn C.T., Garcia N.M., Aquino V.M. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) initiation without intubation in two children with mediastinal malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:751–4. PMID:16421913.
8. Duyu M., Karakaya Z. Emergency application of extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric case of sudden airway collapse due to anterior mediastinal mass: A case report and review of literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(12):1747–53. PMID: 36453783.
9. Frey T.K., Chopra A., Lin R.J., Levy R.J., Gruber P., Rheingold S.R., Hoehn K.S. A child with anterior mediastinal mass supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(5):479–81. doi: 10.1097/01.PCC.0000235247.10880.F8.
10. Au V., Marsh B., Benkwitz C. Resection of a Posterior Mediastinal Mass in a 4-Year-Old Child Complicated by Difficult Airway Management and Emergent Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;24(4):349–54. doi: 10.1177/1089253220960267.
11. Oyake M., Suenobu S., Miyawaki M., Ohchi Y., Ihara K. Airway Emergencies Due to Anterior Mediastinal T-Lymphoblastic Lymphoma Managed With Planned Extracorporeal Membrane Oxygenation and Endotracheal Stent: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2022;14(2):e21799. doi: 10.7759/cureus.21799.
12. Sanford E., Wolbrink T., Mack J., Rowe R.G. Severe Tumor Lysis Syndrome and Acute Pulmonary Edema Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Following Initiation of Chemotherapy for Metastatic Alveolar Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(5):928–30. doi: 10.1002/pbc.25879.
13. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:1213–25. PMID: 22454037.
14. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104:971–7. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
15. von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L. Jr, von Hoff A.L., Rozencweig M., Muggia F.M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7. PMID: 496103.
16. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639–42. PMID: 23104132.
17. Dazzi H., Kaufmann K., Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinicopathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich Switzerland between 1990 and 1996. *Ann Oncol*. 2001;12(7):963–6. PMID: 11521803.
18. Fernandez S.F., Basra M., Canty J.M. Takotsubo cardiomyopathy following initial chemotherapy presenting with syncope and cardiogenic shock – a case report and literature review. *J Clin Exp Heart Cardiol*. 2001;2:124. doi: 10.15420/usc.2019.10.1.
19. Farhat A., Ling R.R., Jenks C.L., Poon W.H., Yang I.X., Li X., Liu Y., Darnell-Bowens C., Ramanathan K., Thiagarajan R.R., Raman L. Outcomes of Pediatric Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(4):682–92. doi: 10.1097/CCM.0000000000004882.
20. Kramer P., Mommensen A., Miera O., Photiadis J., Berger F., Schmitt K.R.L. Survival and mid-term neurologic outcome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in children. *Pediatric Crit Care Med*. 2020;21(6):e316–24. doi: 10.1097/PCC.0000000000002291.
21. Sperotto F., Saengsin K., Danehy A., Godsay M., Geisser D.L., Rivkin M., Amigoni A., Thiagarajan R.R., Kheir J.N. Modeling severe functional impairment or death following ECPR in pediatric cardiac patients: Planning for an interventional trial. *Resuscitation*. 2021;167:12–21. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.07.041.
22. Di Russo G.B., Clark B.J., Bridges N.D., Godinez R.I., Paridon S.M., Spray T.L., Gaynor J.W. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(3):925–7. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01362-4.
23. Mitchell M.B., Campbell D.N., Bielefeld M.R., Doremus T. Utility of extracorporeal membrane oxygenation for early graft failure following heart transplantation in infancy. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:834–9. PMID: 11008071.
24. Zabrocki L.A., Brogan T.V., Statler K.D., Poss W.B., Rollins M.D., Bratton S.L. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med*. 2011;39:364–70. PMID: 20959787.
25. Suzuki Y., Mao R.D., Shah N.R., Schaeffer L., Deanda A., Radhakrishnan R.S. Prevalence and Impact of Infection during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Oncologic Patients: A Retrospective Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *J Intensive Care Med*. 2023;38(4):391–8. doi: 10.1177/08850666221128243.
26. Gow K.W., Heiss K.F., Wulkan M.L., Katzenstein H.M., Rosenberg E.S., Heard M.L., Rycus P.T., Fortenberry J.D. Extracorporeal life support for support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: The extracorporeal life support experience. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1308–16. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819cf01a.
27. Suzuki Y., Cass S.H., Kugelman A., Mobli K., Taylor W.P., Radhakrishnan R.S. Outcome of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pediatric Patients With Neoplasm: An Extracorporeal Life Support Organization Database Study (2000–2019). *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(5):e240–8. doi: 10.1097/PCC.0000000000002915.

RET-перестроенная веретенноклеточная саркома мягких тканей у детей: описание клинического случая и обзор литературы

О.С. Зацаринная, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов, Н.А. Андреева, А.В. Панферова, А.С. Шарлай, К.Ю. Синиченкова, Т.В. Шаманская, В.Ю. Рошин, А.П. Щербаков, Н.А. Большаков, Д.Ю. Качанов

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

Контактные данные: Ольга Сергеевна Зацаринная clinoncology@list.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. Широкое внедрение в клиническую практику методов секвенирования нового поколения, включая секвенирование РНК, привело к описанию целого ряда СМТ с перестройками генов, кодирующих различные киназы.

В настоящей статье описывается клинический случай пациента 3 лет с веретенноклеточной саркомой низкой степени злокачественности с выявленным РНК-транскриптом MYH10::RET. В обзоре литературы описывается роль гена RET в патогенезе новообразований с акцентом на опухоли мягких тканей, представлена клиническая, молекулярно-генетическая характеристики педиатрических случаев СМТ с перестройками гена RET и результаты их терапии. Обсуждается роль различных методов молекулярной онкологии в идентификации перестроек генов киназ, включая RET.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, дети, ген RET, транслокации

Для цитирования: Зацаринная О.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Андреева Н.А., Панферова А.В., Шарлай А.С., Синиченкова К.Ю., Шаманская Т.В., Рошин В.Ю., Щербаков А.П., Большаков Н.А., Качанов Д.Ю. RET-перестроенная веретенноклеточная саркома мягких тканей у детей: описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):103–112.

Информация об авторах

О.С. Зацаринная: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

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

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

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

А.В. Панферова: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: agnesa.panferova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

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

К.Ю. Синиченкова: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kseniya.sinichenkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

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

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vitaly.roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

А.П. Щербаков: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Н.А. Большаков: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, руководитель ортопедической хирургической группы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

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

Вклад авторов

О.С. Зацаринная: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.Е. Друй: консультирование и обсуждение научного материала по результатам молекулярно-генетического исследования ткани опухоли

Д.М. Коновалов: консультирование и обсуждение научного материала по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли, научная редакция статьи

Н.А. Андреева: консультирование по результатам молекулярно-генетического исследования, научная редакция статьи

А.В. Панферова: проведение углубленного молекулярно-генетического исследования ткани опухоли

А.С. Шарлай: проведение цитогенетического исследования ткани опухоли

К.Ю. Синиченкова: анализ данных и научного материала, научная редакция статьи

Т.В. Шаманская: разработка концепции научной статьи, научное руководство, научная редакция статьи

В.Ю. Рошин: проведение диагностических исследований, анализ полученных данных, консультирование иллюстрационного материала

А.П. Щербаков: предоставление данных визуализации

Н.А. Большаков: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи

Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи

RET-rearranged spindle cell soft tissue sarcoma in children: description of a clinical case and literature review

O.S. Zatsarinnaya, A.E. Druy, D.M. Konovalov, N.A. Andreeva, A.V. Panferova, A.S. Sharlai, K.Yu. Sinichenkova, T.V. Shamanskaya, V.Yu. Roshchin, A.P. Shcherbakov, N.A. Bolshakov, D.Yu. Kachanov

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

Soft tissue sarcomas (SMTs) represent a heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin. The widespread introduction of next-generation sequencing techniques, including RNA sequencing, into clinical practice has led to the description of a variety of SMTs with rearrangements of genes encoding various kinases.

The present article describes the clinical case of a 3-year-old patient with a low-grade spindle cell sarcoma with a detectable MYH10::RET RNA transcript. The literature review describes the role of the RET gene in the pathogenesis of malignant neoplasms, with emphasis on soft tissue tumors, and presents the clinical, molecular and genetic characteristics of pediatric cases of SMT with RET gene rearrangements and the results of their therapy. The role of various molecular oncology techniques in the identification of kinase gene rearrangements, including RET, is discussed.

Key words: soft tissue sarcomas, children, RET gene, translocations

For citation: Zatsarinnaya O.S., Druy A.E., Konovalov D.M., Andreeva N.A., Panferova A.V., Sharlai A.S., Sinichenkova K.Yu., Shamanskaya T.V., Roshchin V.Yu., Shcherbakov A.P., Bolshakov N.A., Kachanov D.Yu. RET-rearranged spindle cell soft tissue sarcoma in children: description of a clinical case and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):103–12.

Information about the authors

O.S. Zatsarinnaya: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

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

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

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

A.V. Panferova: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: agnesa.panferova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

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

K.Yu. Sinichenkova: Pediatric Oncologist, Department of Oncology and Hematology for the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kseniya.sinichenkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

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

V.Yu. Roshchin: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vitaly.roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

A.P. Shcherbakov: Radiologist Radiology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

N.A. Bolshakov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Orthopedic Surgical Group at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

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

Authors' contributions

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

A.E. Druy: consultation and discussion of scientific material on the results of molecular genetic study of tumor tissue

D.M. Konovalov: consultation and discussion of scientific material on the results of histological and immunohistochemical studies of tumor tissue, scientific editing of the article

N.A. Andreeva: consulting on the results of molecular genetic study, scientific editing of the article

A.V. Panferova: carrying out an in-depth molecular genetic study of the tumor tissue

A.S. Sharlai: cytogenetic study of the tumor tissue

K.Yu. Sinichenkova: data and scientific material analysis, scientific editing of the article

T.V. Shamanskaya: development of the concept of a scientific article, scientific guidance, scientific editing of the article

V.Yu. Roshchin: conducting diagnostic studies, analysis of the data obtained, consulting of the illustrative material

A.P. Shcherbakov: providing visualization data

N.A. Bolshakov: data collection, discussion of surgical aspects when writing a scientific article, analysis of the writing of the article text

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

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

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

Введение

Развитие методов молекулярно-генетического профилирования опухолей, особенно внедрение в клиническую практику высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), включая секвенирование рибонуклеиновых кислот (РНК), привело к значительному расширению классификации опухолей мягких тканей у детей. В 2020 г. классификация опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения выделила новую группу новообразований мягких тканей — *NTRK*-перестроенные веретенноклеточные опухоли, отделив ее от инфантильной фибросаркомы (ИФ), с которой они имеют морфологическую схожесть, а также пересекающийся спектр генетических aberrаций [1, 2]. Кроме того, были внесены уточнения в критерии постановки диагноза ИФ, включающие не только канонический РНК-транскрипт *ETV6::NTRK3*, но и перестройки генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET*, в случае типичного возраста и морфологии опухоли [1, 2]. *NTRK*-перестроенные веретенноклеточные опухоли представляют собой группу опухолей мягких тканей неопределенной линии дифференцировки, характеризующихся различными гистологическими паттернами и aberrациями генов рецепторных киназ, таких как перестройки генов семейства *NTRK* (*NTRK1/2/3*), *RET*, *MET*, *RAF1*, *ROS1*, *ALK*, *EGFR*, *ABL1*, а также перестройки или точечные мутации в гене *BRAF* [3].

Необходимо отметить, что в ряде случаев четкое отнесение на основании морфологической картины опухолей мягких тканей с перестройками генов рецепторных киназ к той или иной группе представляется затруднительным. Более того, опухоли, характеризующиеся различными морфологическими паттернами, могут развиваться в результате идентичных молекулярных событий, а также встречаться в различных возрастных группах. В связи с этим в настоящее время в научной литературе опухоли мягких тканей с перестройками генов киназ объединяют термином «мезенхимальные неоплазии с альтерациями генов киназ», подчеркивая тем самым единые патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития [3].

Веретенноклеточные опухоли мягких тканей с перестройками рецепторных и нерецепторных киназ характеризуются вариабельностью морфологической картины, различной степенью злокачественности и довольно неспецифическим иммунопрофилем. Принципиально важным представляется распознавание данных опухолей на основании морфологических характеристик для инициации соответствующих иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического тестирования в целях обнаружения лежащих в основе их развития аномалий генов киназ, выявление которых важно не только для окончательной верификации диагноза на молекулярном уровне, но и в целях возможного применения молекулярно-направленной терапии с использованием различных ингибиторов киназ [3].

Мезенхимальные новообразования с реаранжировкой гена *RET* представляют собой новую молекулярную подгруппу опухолей мягких тканей, характеризующуюся различными морфологическими паттернами, при этом в настоящее время в мировой литературе опубликованы лишь отдельные сообщения о случаях и небольших сериях пациентов с такими опухолями [4, 5].

В настоящей статье мы описываем случай пациента 3 лет с верифицированной веретенноклеточной саркомой с перестройкой гена *RET*, получавшего лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также представляем литературный обзор, посвященный роли гена *RET* в патогенезе злокачественных новообразований с акцентом на опухоли мягких тканей.

Описание клинического случая

Мальчик, 3 года, первые признаки заболевания были выявлены в возрасте 1 года, когда появилась припухлость в области правого голеностопного сустава. Амбулаторно был выставлен диагноз «гигрома правого голеностопного сустава», рекомендовано наблюдение.

В возрасте 2,5 года образование увеличилось в размерах, появились боль и хромота. В хирургическом отделении по месту жительства опухоль была удалена. Следует отметить, что предоперационная анатомическая визуализация не назначалась, а в раннем послеоперационном периоде было проведено несколько сеансов магнитотерапии.

Спустя 1,5 мес от хирургического лечения выполнен пересмотр гистологического материала в патологоанатомической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При гистологическом исследовании опухоль описывалась как состоящая из округлых, овоидных и веретенновидных клеток с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы (рис. 1). Между клетками группами или разрозненно располагались зрелые адипоциты. Прослеживалось умеренное количество сосудов с гиализированной стенкой. Некрозов и клеточной атипии выявлено не было. Митотическая активность низкая, не более 3 фигур на 10 мм². При ИГХ-исследовании была выявлена экспрессия образования CD34, S100-клетками. Отмечалась негативная реакция с *panTRK*, *SOX10*. По представленному материалу оценка краев резекции не представлялась возможной. Таким образом, по данным гистологического и ИГХ-исследований заподозрена веретенноклеточная опухоль с перестройкой тирозинкиназного рецептора низкой степени злокачественности.

При цитогенетическом исследовании методом FISH (fluorescence in situ hybridization) перестроек генов *NTRK1* (1q23), *NTRK2* (9q21) и *NTRK3* (15q25) не обнаружено, в связи с чем материал был направлен в лабораторию молекулярной онкологии для проведения молекулярно-генетического исследования опухоли, где по результатам NGS (РНК таргетная панель) выявлен химерный транскрипт *MYH10::RET*. Таким образом, установлен диагноз *RET*-перестроенной веретенноклеточной саркомы низкой степени злокачественности.

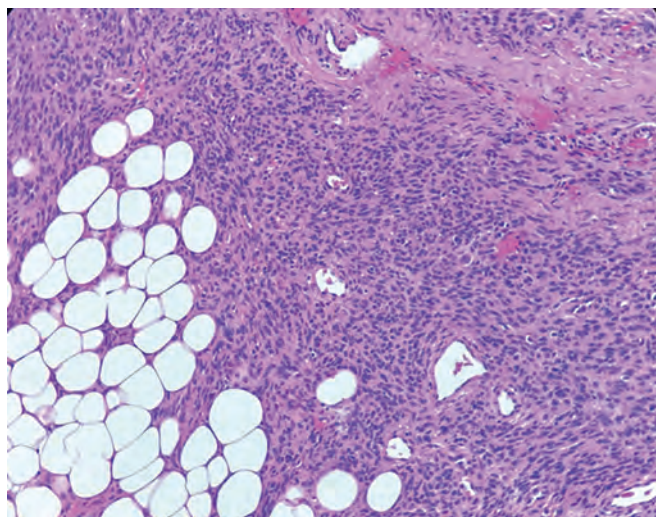


Рис. 1. Микроскопическая картина опухоли после проведения инициальной операции. Опухоль из округлых, овоидных и веретеновидных клеток с небольшим количеством цитоплазмы. Клетки располагаются плотными гиперклеточными группами в окружении умеренно миксоидной стромы и распространяются между адипоцитами в толще долек зрелой жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 1. Microscopic picture of the tumor after the initial surgery. The tumor consists of rounded, ovoid and spindle-shaped cells with a small amount of cytoplasm. The cells are arranged in dense hypercellular groups surrounded by moderately myxoid stroma and spread between adipocytes in the thickness of mature adipose tissue lobules. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

Проведено комплексное обследование пациента, на основании которого данных за поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленное метастазирование не получено, однако по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) стопы по латеральной поверхности на фоне послеоперационных изменений определялись участки накопления контрастного препарата (рис. 2). В связи с подозрением на сохранение остаточной опухоли междисциплинарный консилиум врачей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева принял решение о необходимости проведения second-look-операции.

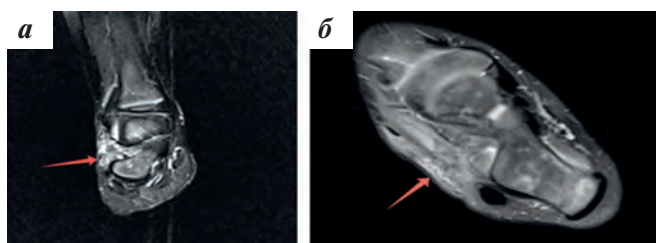


Рис. 2. МРТ мягких тканей стопы пациента, проведенного после первичного хирургического лечения: а — коронарная (фронтальная) проекция; б — аксиальная проекция. На фоне послеоперационных изменений по латеральной поверхности левой стопы определяются участки накопления контрастного препарата

Fig. 2. MRI of soft tissues of the foot of a patient performed after primary surgical treatment: а — coronal (frontal) projection; б — axial projection. On the background of postoperative changes, areas of contrast agent accumulation are determined along the lateral surface of the left foot

При проведении хирургического вмешательства доступ осуществлялся разрезом с иссечением старого рубца. При помощи электрокоагуляторов было выполнено иссечение новообразования, широко отступая по здоровым тканям, согласно разметке по МРТ.

Гистологическое исследование подтвердило наличие образования, по строению и ИГХ-характеристикам аналогичного первоначальному материалу. Коагулированный край резекции содержал неопластическую ткань (рис. 3).

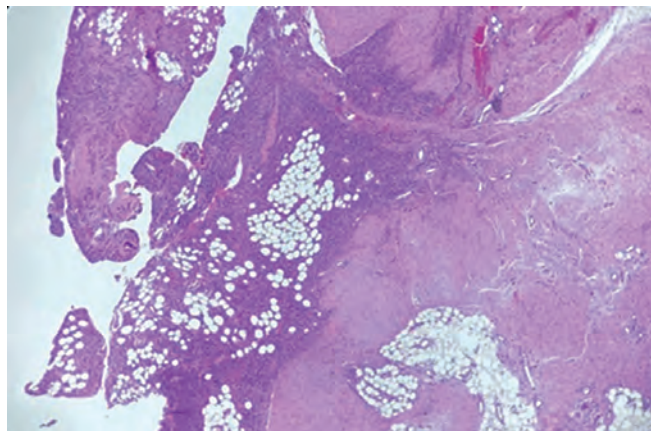


Рис. 3. Микроскопическая картина опухоли после проведения second-look-операции. Неопластическая ткань, расположенная по краю резекции опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 3. Microscopic picture of the tumor after second-look surgery. Neoplastic tissue located along the resection margin of the tumor. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

Таким образом, проведенное плановое гистологическое исследование свидетельствовало о выполнении R1-резекции. Было рекомендовано повторное проведение хирургического лечения, однако в связи с наличием карантина по инфекционному заболеванию в течение последующих 2 мес оно проведено не было. Вместе с тем по данным контрольного МРТ-исследования пораженной конечности данных за наличие остаточной опухоли не определялось. Учитывая предшествующее индолентное течение заболевания, сроки, прошедшие от оперативного вмешательства (second-look-операции) и отсутствие признаков прогрессии, от повторного хирургического лечения было решено отказаться. На текущий момент пациент находится в ремиссии заболевания в течение 24 мес от даты постановки диагноза.

Обсуждение

Ген *RET* находится на длинном плече хромосомы 10 (10q11.21) и кодирует трансмембранный рецептор, относящийся к семейству белков рецепторных тирозинкиназ. Связывание лигандов, таких как GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor, нейротрофический фактор, полученный из глиальных клеток) и других родственных белков с кодируемым рецептором стимулирует его димеризацию и активацию нижележащих сигнальных путей, которые играют роль в дифференцировке, росте, миграции и выживании клеток. Кодируемый рецептор участвует в нормальном эмбриональном развитии гемопоэтической, мочеполовой, нейроэндокринной и симпатической нервной систем, а также желудочно-кишечного тракта [6–8].

Инактивирующие мутации *RET* были выявлены примерно в 50 % семейных случаев болезни Гир-

шпрунга; доказана их связь с врожденными аномалиями почек, мочевыводящих путей и синдромом врожденной центральной гиповентиляции [8].

Онкогенная активация *RET* может происходить двумя путями: в результате герминальных или спорадических мутаций, активирующих киназный домен *RET*, или хромосомных перестроек между геном *RET* и геном-партнером, обычно содержащим домен димеризации. Оба изменения могут запускать онкогенное *RET*-лиганд-независимое фосфорилирование, приводящее к активации нисходящих каскадов трансдукции, что затем приводит к морфологической трансформации и росту опухоли [9, 10].

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования наличия соматических мутаций гена *RET*, вариаций числа копий (copy number variation, CNV), экспрессии мРНК и метилирования среди пациентов базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA), включающей 10 953 пациентов с 32 вариантами злокачественных новообразований [11]. Согласно полученным данным, абберрации гена *RET* встретились в 311 (3 %) случаях, среди них были обнаружены миссенс-мутации (75 %, $n = 232$), перестройки (13,5 %, $n = 42$), нонсенс-мутации (11 %, $n = 35$) и мутации со сдвигом рамки считывания (0,5 %, $n = 2$). Наиболее частыми опухолями с изменениями гена *RET* были меланома кожи и карцинома эндометрия матки. Самая высокая частота активирующих перестроек диагностировалась в случаях рака щитовидной железы. Другие виды эпителиальных опухолей с перестройками гена *RET* включали рак легкого, рак толстой и прямой кишки и рак желудка. Мутации в гене *RET* не встретились ни в одном случае папиллярной почечно-клеточной карциномы, теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, тимомы и мезотелиомы. В 4 случаях у пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой были обнаружены альтерации, обуславливающие лекарственную устойчивость к мультикиназным ингибиторам.

Транслокации гена *RET* могут происходить с широким спектром генов-партнеров. По данным исследования 2023 г., включающего 891 пациента с различными солидными опухолями с перестройками гена *RET*, был описан 61 новый ген-партнер. Наиболее часто встречающимися генами-партнерами являлись *KIF5B*, *CCDC6*, *NCOA4*, *TRIM24*, *ERC1*, *KIAA1468* [12]. Стоит отметить, что в данном исследовании описаны только 2 солидные опухоли мезенхимального происхождения: менингиома и лейомиосаркома (0,2 % случаев). В литературе также встречаются перестройки гена *RET* у взрослых больных при воспалительной миофибробластической опухоли легких [13] и у пациентки с саркомой грудной клетки высокой степени злокачественности [14].

Таким образом, опухоли мезенхимального происхождения с перестройками гена *RET* являются чрезвычайно редким событием. Морфологические характеристики опухолей мягких тканей, свидетельствующие в пользу веретенчатого строения

в сочетании с определенными паттернами при проведении ИГХ-исследования, служат поводом для проведения углубленного молекулярно-генетического исследования опухоли.

Согласно опубликованному в 2023 г. исследованию, проведенному в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) среди 15 пациентов (средний возраст 13 лет) с мезенхимальными опухолями области головы и шеи, обусловленными перестройками генов киназ, последние были представлены генами *NTRK1* ($n = 6$), *NTRK3* ($n = 5$), *BRAF* ($n = 2$), *MET* ($n = 1$) и *RET* ($n = 1$) [15]. Гистологические характеристики отличались разнообразием, отсутствием корреляции с выявляемыми перестройками и варьировали от доброкачественных до высокозлокачественных опухолей. Гистологические паттерны соответствовали злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, фибросаркоме (ИФ или взрослого типа), липофиброматозоподобной невралной опухоли и др. Экспрессия S100 и CD34 выявлялась в 71 % и 60 % наблюдений соответственно. Опираясь на разнообразие локализации, гистологической картины и биологического поведения опухоли, авторы исследования подчеркнули, что все случаи мезенхимальных опухолей у детей и молодых взрослых с пролиферацией веретенчатых клеток, образующих короткие пучки или бесструктурный рисунок, инфильтрирующих жировую клетчатку или образующих гиперклеточные солидные области с отложениями стромального коллагена и периваскулярной гиалинизацией, а также экспрессирующих S100 и CD34 (экспрессия SOX10 – негативная), должны быть подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию в целях выявления перестроек генов-киназ [15].

Кроме того, дополнительным маркером для быстрого выявления кандидатов для молекулярно-генетического тестирования может быть экспрессия CD30, что продемонстрировали в своем исследовании N. Kojima et al. в 2023 г. [16], выявив положительную экспрессию CD30 в 27 (71 %) из 38 мезенхимальных опухолей с перестройкой генов рецепторных киназ (15 из 22 опухолей – с перестройкой *NTRK*, 12 из 16 опухолей – с перестройками *BRAF*, *RAF1* или *RET*).

Необходимо отметить, что изолированно метод ИГХ в качестве клинического скринингового анализа на онкогенные изменения гена *RET* проводить не рекомендуется в связи с различием в чувствительности метода в зависимости от гена-партнера – 100 % чувствительность для *KIF5B*, но только 50 % для *NCOA4* [17], а также возможным обнаружением экспрессии *RET* в нормальных клетках (парафолликулярных С-клетках, эпителии трахеи, надпочечниках и колоректальной ткани) [8]. Кроме того, экспрессия *RET* может быть повышена при немелкоклеточном раке легкого даже в отсутствие перестроек *RET* [8].

Для выявления перестроек генов при СМТ у детей наиболее часто применяются методы FISH или NGS. При этом метод FISH обладает несомненным преимуществами

шеством в скорости получения результата, однако при выявлении изменений гена *RET* невозможно оценить его патогенность, кроме того, точность результата зависит от задействованного партнера по слиянию [8]: так, внутрихромосомные перестройки обладают 100 % чувствительностью к *KIF5B* и *CCDC6*, в то время как чувствительность метода с партнером *NCOA4* составляет только 67 % [17].

Для одновременного выявления мутаций и перестроек *RET* необходимо применение ДНК-секвенирования опухоли, а в целях идентификации транскриптов перестроек *RET* — РНК-секвенирование. При опухолях мягких тканей с учетом выявления перестроек гена *RET* первостепенную роль для их идентификации имеет РНК-секвенирование.

У описанного нами пациента опухоль характеризовалась веретенноклеточной морфологией, при проведении ИГХ-исследования была отмечена экспрессия CD34 и S100 при отсутствии экспрессии SOX10. Данное сочетание морфологической картины и результатов ИГХ потребовало на первом этапе исключения перестроек генов *NTRK* путем ИГХ-исследования (негативная экспрессия рап-TRK) и FISH и последующего проведения РНК-секвенирования для выявления драйверного онкогенного события в генах, кодирующих тирозинкиназы, что позволило идентифицировать РНК-транскрипт *MYH10::RET*.

В настоящее время в мировой литературе опубликованы 2 исследования, описывающие серию случаев *RET*-перестроенных мезенхимальных опухолей, и демонстрирующих, что новообразования с перестройками гена *RET* имеют сходный фенотипический спектр с *NTRK*-перестроенными опухолями, проявляя фибробластическую или нейрональную дифференцировку, и охватывают широкий спектр клинических проявлений [4, 5].

В 2019 г. C.R. Antonescu et al. опубликовали анализ опухолей мезенхимального происхождения с перестройками генов киназ, однако не содержащих аномалий в генах *NTRK1/2/3*, *BRAF*, *RAF1* и *MET* [4]. Из 50 случаев таких опухолей у 6 пациентов выявлены перестройки гена *RET*, из них у 5 больных в детском возрасте (4 — у пациентов в возрасте до 1 года и у 1 ребенка в 13 лет, см. таблицу (пациенты № 1–5)). Наблюдалась разнообразная анатомическая локализация новообразований, включая нижние конечности, туловище и почки. Морфологический спектр также был весьма разнообразен, но в точности воспроизводил фенотип опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*. У 3 детей гистологические признаки соответствовали липофиброматозоподобной невральнй опухоли, а у остальных 2 морфологическая картина напоминала ИФ. Биологическое поведение варьировало от доброкачественного до крайне злокачественного. В 2 случаях была выявлена коэкспрессия S100 и CD34, в то время как остальные имели неспецифический иммунопрофиль. По данным РНК-секвенирования перестройки *RET* включали широкий спектр генов-партнеров: *CLIP2*, *CCDC6*,

SPECC1L, *MYH10* и *NCOA4*, 2 из них были результатом внутрихромосомной транслокации, а остальные 3 — межхромосомными. Интересным представляется то, что в 1 случае у мужчины 47 лет с опухолью ягодичной области и агрессивным клиническим течением был выявлен ген-партнер *MYH10*, как и у описанного нами пациента. Ни в одном из наблюдений с липофиброматозоподобным невральным паттерном не отмечено рецидивов, в то время как у пациентов с гистологией СМТ высокой степени злокачественности ($n = 2$) наблюдалось агрессивное течение с отдаленными метастазами в легких и других внутренних органах.

J.L. Davis et al. в 2020 г. описали перестройки гена *RET* в 5 случаях веретенноклеточных новообразований у детей, из них 4 наблюдения ранее в литературе описаны не были (см. таблицу (пациенты № 6–9)) [5]. Медиана возраста пациентов составила 1 год. Опухоли были локализованы в мягких тканях и внутренних органах и представлены как небольшими бессимптомными образованиями, так и крупными, сопровождающимися болевым синдромом. В 1 случае было диагностировано наличие метастатического поражения, что подтвердило возможность агрессивного клинического течения опухолей с перестройкой *RET*. Гистологически новообразования напоминали опухоли с перестройками генов *NTRK*, состояли из мономорфных веретенообразных клеток, расположенных пучками. Важно отметить, что в 3 из 5 случаев был выявлен РНК-транскрипт *MYH10::RET*, как и у описанного нами пациента. Клиническая картина и течение варьировали от небольших образований, потенциально излечимых хирургическим методом, до нерезектабельных опухолей, требующих проведения специфической терапии. Интересным является описание пациента, получившего лечение ингибиторами тирозинкиназ: пациентка № 7 в связи с большими размерами опухоли начала получать вандетаниб, мультикиназный ингибитор тирозинкиназ RET, EGFR и VEGFR, однако после 4 мес терапии по данным визуализирующего исследования отмечалось увеличение опухолевого очага, в связи с чем был назначен селективный ингибитор тирозинкиназы RET. По представленной информации, контрольное обследование после окончания 10-го курса терапии констатировало стабилизацию размеров опухоли при минимальных проявлениях токсичности.

В литературе также встречаются единичные сообщения о выявлении перестройки гена *RET* в случае липофиброматозоподобной опухоли [18, 19], миофиброматозе [20] и миксомоподобной опухоли [15].

Хирургическое лечение является основным методом куративной терапии СМТ с перестройками генов киназ [3]. В частности, текущие рекомендации по терапии пациентов с ИФ позволяют оставить пациентов под динамическим наблюдением после выполнения хирургического вмешательства в объеме R0/R1-резекции [2]. Данная тактика была использована при лечении описанного нами пациента. Выявление остаточной опухоли по данным МРТ стало

Опубликованные случаи RET-перестроенных опухолей мягких тканей у детей и подростков (начало)
Published cases of RET-rearranged soft tissue tumors in children and adolescents (beginning)

№ пациента Patient No	Литературный источник Reference	Возраст, мес Age, months	Пол Gender	Гистологический паттерн Histological pattern	Локализация Topography	ИГХ Immunohistochemical	РНК-транскрипт RNA-transcript	Лечение Therapy	Исход, длительность наблюдения, мес Outcome, follow-up, months
1	[4]	0	Женский/ female	LPF-NT***	Стопа (3 см, глубокая) Foot (3 cm, deep)	S100 фокально, CD34 фокально S100 focal, CD34 focal	NSO44-RET	Биопсия Biopsy	Жив с опухолью, 24 Alive with tumor, 24
2	[4]	2	Мужской/ male	IFS-like**	Грудная стенка (глубокая, вовлечение костей) Chest wall (deep-seated, bone)	SMA	CLIP2-RET	R1	Жив без опухоли, 114 Alive without tumor, 114
3	[4]	1	Женский/ female	IFS/CMN*, клеточный тип Cellular type	Почка (10,5 см), метастазы в легких и центральной нервной системе Kidney (10.5 cm), lung and brain metastases		SPECC1L-RET		Нет данных No data
4	[4]	1	Женский/ female	LPF-NT***	Голеностопный сустав (1,4 см, поверхностная) Ankle (1.4 cm, superficial)	S100 фокально, CD34 диффузно S100 focal, CD34 diffuse	CCDC6-RET	R2	Жив с опухолью, 36 Alive with tumor, 36
5	[4, 5]	13 лет Женский 13 years Female		LPF-NT***	Брюшина Abdominal wall (2.9 cm, superficial)	CD34	KIAA1217-RET	R1, R0	Жив без опухоли, 26 Alive without tumor, 26
6	[5]	6	Женский/ female	IFS-like**	Таз (13 см, кости таза, ягодица, бедро) Pelvis (13 cm, pelvic bones, buttock, thigh)	S100 диффузно, CD34-негативный S100 diffuse, CD34 negative	MYH10-RET	Биопсия, химиотерапия Biopsy, chemotherapy	Жив с опухолью, 6 Alive with tumor, 6
7	[5]	8	Женский/ female	IFS-like**	Забрюшинно/параспинально (10 см) Retroperitoneal space/paraspinal (10 cm)	S100 фокально, CD34 фокально, SMA фокально S100 focal, CD34 focal, SMA focal	MYH10-RET	Биопсия Вандетаниб/селективный ингибитор RET Biopsy Vandetanib, selective RET inhibitor	Жив с опухолью, 16 Alive with tumor, 16
8	[5]	16	Мужской/ male	CMN*	Почка (10 см), метастазы в лимфоузлах, легких Kidney (10 cm), lymph nodes and lung metastases	S100 фокально, SMA диффузно S100 focal, SMA diffuse	CLIP2-RET	Резекция с лимфодиссекцией, химиотерапия для CMN/IFS Resection with lymphodissection, chemotherapy for CMN/IFS	Жив без событий, 8 Alive without events, 8
9	[5]	11 лет Мужской 11 years Male		IFS-like**	Подкожно-жировая клетчатка кисти (4,5 см) Subcutaneous fatty tissue of the hand (4.5 cm)	CD34 фокально, SMA фокально CD34 focal, SMA focal	MYH10-RET	R0	Жив без событий, 12 Alive without events, 12

Опубликованные случаи RET-перестроенных опухолей мягких тканей у детей и подростков (окончание)
Published cases of RET-rearranged soft tissue tumors in children and adolescents (end)

№ пациента Patient No	Литературный источник Reference	Возраст, мес Age, months	Пол Gender	Гистологический паттерн Histological pattern	Локализация Topography	ИГХ Immunohistochemical	РНК-транскрипт RNA-transcript	Лечение Therapy	Исход, длительность наблюдения, мес Outcome, follow-up, months
10	[20]	0	Женский/ female	Веретенноклеточная опухоль низкой степени злокачественности (миофиброма) Spindle cell tumor low-grade (myofibroma)	Пояснично-крестцовая область Lumbosacral region	SMA фокально SMA focal	MYN10-RET	Биопсия, VAC, VBL/MTX Biopsy, VAC, VBL/MTX	Жив без опухоли, 10 Alive without tumor, 10
11	[18]	36	Мужской/ male	LPF-NT***	Бедро (подкожно, 4 см) Thigh (subcutaneously, 4 cm)	S100 диффузно, CD34 фокально S100 diffuse, CD34 focal	TFG-RET	Резекция Resection	Нет данных No data
12	[15]	15 лет Мужской 15 years Male		Мухомо-like****	Внутрикостная, основание черепа (1,3 см) Intraosseous, skull base (1.3 cm)	S100-негативная, CD34-негативная S100 negative, CD34 negative	KIF5B-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
13	[19]	7	Мужской/ male	LPF-NT***	Шея Neck	Нет данных No data	ICL-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
14	[21]	4	Женский/ female	IFS-like**	Нижняя конечность Lower extremity	Нет данных No data	KHDRBS1-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
15	Собственное наблюдение Personal observation	36	Мужской/ male	IFS-like**	Стопа Foot	CD34, S100	MYN10::RET	R1	Жив без событий, 24 Alive without events, 24

Примечание. VAC – винкристин/актиномицин D/циклофосфамид; VBL/MTX – винбластин/метотрексат. Определение гистологических подкатегорий мезенхимальных опухолей с перестройками генов киназ [15]: *ИФ/CMN (врожденная мезобластная нефрома). ПрIMITивные веретенообразные/овальные/круглоклеточные опухоли, часто с пучковым/глычатым расположением клеток, возникающие у пациентов младше 2 лет, содержащие канонический РНК-транскрипт ETV6::NTRK3; **IFS-like – опухоль, подобная ИФ. Фенотип ИФ с альтернативными слияниями киназ, отличными от ETV6::NTRK3; ***LPH-NT – липофиброматозоподобная невральная опухоль. Опухоль с монопоными веретенообразными клетками, демонстрирующая ярко выраженную инфильтративную картину в прилегающей жировой ткани на периферии, частая экспрессия S100 и CD34, выраженное отложение стромального коллагена и периваскулярная гиалинизация; ****Мухомо-like – миксомоподобная опухоль. Типоцеллюлярная гиповаскулярная миксоидная опухоль со звездчатыми и веретенообразными клетками.

Note. VAC – vincristine/actinomycin D/cyclophosphamide; VBL/MTX – vinblastine/methotrexate. Definition of histologic subcategories of mesenchymal tumors with kinase fusions [15]: *IFS – congenital mesoblastic nephroma. Primitive spindle/ovoid/round cell tumors, often with fascicular/herringbone arrangement, occurring in patients < 2 years, harboring the canonical ETV6::NTRK3 fusion; **IFS-like – infantile fibrosarcoma-like tumor. Phenotype of IFS with alternative kinase fusions other than ETV6::NTRK3; ***LPH-NT – lipofibromatosis-like neural tumor. Tumor with monotonous spindle cells showing a highly infiltrative pattern within adjacent adipose tissue at the periphery, frequent S100 and CD34-positivity, prominent stromal collagen deposit, and perivascular hyalinization; ****Muxoma-like tumor. Hypocellular hypovascular myxoid neoplasm with stellate to spindle cells.

основанием для проведения second-look-операции, в результате которой было выполнено макроскопически полное удаление опухоли, ребенок оставлен под динамическим наблюдением, несмотря на позитивные края резекции. В случае нерезектабельных и метастатических форм СМТ с перестройками генов киназ, предпочтительным является назначение специфических ингибиторов тирозинкиназ.

Если говорить о подходах к системной терапии *RET*-перестроенных опухолей, то первоначально для лечения солидных новообразований суказанным драйверным событием использовались мультикиназные ингибиторы, такие как кабозантиниб, вандетаниб и ленватиниб. Однако показатели общей частоты ответа, медианы выживаемости без прогрессирования и медианы общей выживаемости, в частности у пациентов с немелкоклеточным раком легких, оказались достаточно низкими (от 16 до 47 %, 4,9–11,6 мес и 4,9–11,6 мес соответственно), а токсичность значительной, чтобы побудить исследователей к поиску новых методов лечения [7]. Относительно недавно был разработан новый класс селективных ингибиторов *RET* (селперкатиниб и пралсетиниб), которые эффективно ингибируют *RET*-активированные опухоли (с наличием как точечных мутаций, так и перестроек гена *RET*) [7, 8]. Селперкатиниб получил ускоренное одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в мае 2020 г. для метастатической формы немелкоклеточного рака легких, распространенных и метастатических форм папиллярного рака щитовидной железы и медулярного рака щитовидной железы с перестройкой гена *RET* на основе исследования LIBRETTO-001 [22, 23], а в мае 2022 г. был одобрен как препарат агностической терапии при *RET*-перестроенных солидных опухолях [23]. Аналогичным образом в сентябре 2020 г. прошло одобрение использования пралсетиниба для немелкоклеточного рака легких, а в декабре 2020 г. — для рака щитовидной железы (исследование ARROW) [7]. В августе 2022 г. V. Subbiah et al. опубликовали исследование, в котором изучалась эффективность пралсетиниба в отношении всех видов рака у пациентов с перестройками гена *RET* (исследование ARROW

I/II фазы). Общая частота ответа составила 57 % (группа исследования из 29 пациентов с 12 типами опухолей), позволив сделать вывод, что терапия эффективна для любых типов опухолей [24]. В октябре 2022 г. опубликованы результаты исследования LIBRETTO-001 для всех опухолей с перестройками гена *RET* вне зависимости от типа опухоли ($n = 41$), показана значимая клиническая активность с частотой объективного ответа 43,9 % [22].

Выводы

Таким образом, перестройки гена *RET*, ранее описанные при ряде солидных опухолей у взрослых, могут встречаться и в опухолях мезенхимального происхождения у детей.

RET-перестроенные опухоли мягких тканей характеризуются несколькими морфологическими паттернами, довольно неспецифическим иммунопрофилем, а также разнообразным биологическим поведением, что создает значительные трудности при диагностике и оценке прогноза этих новообразований. Клиническая картина варьирует от небольших новообразований, которые могут быть излечены путем проведения радикального хирургического лечения, до местно-инвазивных нерезектабельных, а также метастатических форм, требующих системной терапии.

Поскольку в настоящее время доступен ряд ингибиторов киназ для молекулярно-направленной терапии, в частности селективные *RET*-ингибиторы, проведение молекулярно-генетического исследования опухоли крайне важно для верификации диагноза на молекулярном уровне и определения возможности проведения молекулярно-направленной терапии в случае нерезектабельных и метастатических форм заболевания.

Необходима систематическая регистрация случаев мезенхимальных опухолей с альтерациями генов киназ для понимания взаимосвязи возраста, морфологических паттернов, степени злокачественности и типа активирующих молекулярных альтераций с течением заболевания и прогнозом, что, в свою очередь, может привести к выделению новых нозологических единиц и изменению существующей классификации опухолей мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press, 2020.
- Иванов Н.С., Панферова А.В., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Большаков Н.А., Шаманская Т.В., Друй А.Е., Качанов Д.Ю. Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом TPM3-NTRK1: описание клинического случая и обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(1):110–20. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120. [Ivanov N.S., Panferova A.V., Kononov D.M., Teleshova M.V., Bolshakov N.A., Shamanskaya T.V., Druy A.E., Kachanov D.Yu. Congenital infantile fibrosarcoma with non-canonical chimeric transcript TPM3-NTRK1: description of a clinical case and literature review. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(1):110–20. (In Russ.)].
- Davis J.L., Al-Ibraheemi A., Rudzinski E.R., Surrey L.F. Mesenchymal neoplasms with NTRK and other kinase gene alterations. *Histopathology*. 2022;80(1):4–18. doi: 10.1111/his.14443. PMID: 34958503.
- Antonescu C.R., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Kao Y.C., Chang W.C., Ran L., Pappo A., Bahrami A., Chi P., Fletcher C.D. Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1384–91. doi: 10.1097/PAS.0000000000001297.
- Davis J.L., Vargas S.O., Rudzinski E.R., López Marti J.M., Janeway K., Forrest S., Winsnes K., Pinto N., Yang S.E., VanSandt M., Boyd T.K., Corless C.L., Liu Y.J., Surrey L.F., Harris M.H., Church A., Al-Ibraheemi A. Recurrent RET gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2020;76(7):1032–41. doi: 10.1111/his.14082.
- Chi X., Michos O., Shakya R., Riccio P., Enomoto H., Licht J.D., Asai N., Takahashi M., Ohgami N., Kato M. Ret-dependent cell rearrangements in the Wolffian duct epithelium initiate ureteric bud morphogenesis. *Dev Cell*. 2009;17:199–209. doi: 10.1016/j.devcel.2009.07.013.
- Thein K.Z., Velcheti V., Mooers B.H.M., Wu J., Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends Cancer*. 2021;7(12):1074–88. doi: 10.1016/j.trecan.2021.07.003.
- Desilets A., Repetto M., Yang S.R., Sherman E.J., Drilon A. RET-Altered Cancers-A Tumor-Agnostic Review of Biology, Diagnosis and Targeted Therapy Activity. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4146. doi: 10.3390/cancers15164146.
- Romei C., Ciampi R., Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:192–202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11.
- Mulligan L.M. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:173–86. doi: 10.1038/nrc3680.
- Zhou L., Li J., Zhang X., Xu Z., Yan Y., Hu K. An integrative pan cancer analysis of RET aberrations and their potential clinical implications. *Sci Rep*. 2022;12(1):13913. doi: 10.1038/s41598-022-17791-y.
- Parimi V., Tolba K., Danziger N., Kuang Z., Sun D., Lin D.I., Hiemenz M.C., Schrock A.B., Ross J.S., Oxnard G.R., Huang R.S.P. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7(1):10. doi: 10.1038/s41698-023-00347-2.
- Antonescu C.R., Suurmeijer A.J., Zhang L., Sung Y.-S., Jungbluth A.A., Travis W.D., Al-Ahmadie H., Fletcher C.D.M., Alaggio R. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:957–96. doi: 10.1097/PAS.0000000000000404.
- Zhou Y., Qi C., Xiao M.Z., Cai S.L., Chen B.J. RASAL2-RET: a novel RET rearrangement in a patient with high-grade sarcoma of the chest. *Ann Oncol*. 2020;31(5):659–61. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.073.
- Xu B., Suurmeijer A.J.H., Agaram N.P., Antonescu C.R. Head and Neck Mesenchymal Tumors with Kinase Fusions: A Report of 15 Cases With Emphasis on Wide Anatomic Distribution and Diverse Histologic Appearance. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(2):248–58. doi: 10.1097/PAS.0000000000001982.
- Kojima N., Mori T., Motoi T., Kobayashi E., Yoshida M., Yatabe Y., Ichikawa H., Kawai A., Yonemori K., Antonescu C.R., Yoshida A. Frequent CD30 Expression in an Emerging Group of Mesenchymal Tumors With NTRK, BRAF, RAF1, or RET Fusions. *Mod Pathol*. 2023;36(4):100083. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100083.
- Yang S.R., Aypar U., Rosen E.Y., Mata D.A., Benayed R., Mullaney K., Jayakumaran G., Zhang Y., Frosina D., Drilon A. A Performance Comparison of Commonly Used Assays to Detect RET Fusions. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1316–28. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3208.
- Loong S., Lian D.W.Q., Kuick C.H., Lim T.H., Nah S.A., Wong K.P.L., Chang K.T.E. Novel TFG-RET fusion in a spindle cell tumour with S100 and CD34 coexpression. *Histopathology*. 2020;76(2):333–6. doi: 10.1111/his.13971.
- Al-Ibraheemi A., Folpe A.L., Perez-Atayde A.R., Perry K., Hofvander J., Arbajian E., Magnusson L., Nilsson J., Mertens F. Aberrant receptor tyrosine kinase signaling in lipofibromatosis: a clinicopathological and molecular genetic study of 20 cases. *Mod Pathol*. 2019;32(3):423–34. doi: 10.1038/s41379-018-0150-3.
- Rosenzweig M., Ali S.M., Wong V., Schrock A.B., Laetsch T.W., Ahrens W., Heilmann A., Morley S., Chudnovsky Y., Erlich R.L., Wang K., Stephens P.J., Ross J.S., Miller V.A., Oesterheld J. A case of advanced infantile myofibromatosis harboring a novel MYH10-RET fusion. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26377.
- Church A.J., Calicchio M.L., Nardi V., Skalova A., Pinto A., Dillon D.A., Gomez-Fernandez C.R., Manoj N., Haines J.D., Stahl J.A., Dela Cruz F.S., Tannenbaum-Dvir S., Glade-Bender J.L., Kung A.L., DuBois S.G., Kozakewich H.P., Janeway K.A., Perez-Atayde A.R., Harris M.H. Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Mod Pathol*. 2018;31(3):463–73. doi: 10.1038/modpathol.2017.127.
- Subbiah V., Wolf J., Konda B., Kang H., Spira A., Weiss J., Takeda M., Ohe Y., Khan S., Ohashi K., Soldatenkova V., Szymczak S., Sullivan L., Wright J., Drilon A. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261–73. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
- Duke E.S., Bradford D., Marcovitz M., Amatya A.K., Mishra-Kalyani P.S., Nguyen E., Price L.S.L., Fourie Zirkelbach J., Li Y., Bi Y., Kraft J., Dorff S.E., Scepura B., Stephenson M., Ojofeitimi I., Nair A., Han Y., Tezak Z., Lemery S.J., Pazdur R., Larkins E., Singh H. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2023;29(18):3573–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0459.
- Subbiah V., Cassier P.A., Siena S., Garralda E., Paz-Ares L., Garrido P., Nadal E., Vuky J., Lopes G., Kalemkerian G.P., Bowles D.W., Seetharam M., Chang J., Zhang H., Green J., Zalutskaya A., Schuler M., Fan Y., Curigliano G. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1640–5. doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.

Статья поступила в редакцию: 22.04.2025. Принята в печать: 09.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 22.04.2025. Accepted for publication: 09.06.2025.

Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией гепатикокавального конfluence у ребенка 4 лет с гепатобластомой. Клиническое наблюдение

Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, М.М. Миннуллин, А.В. Мигунов, Н.С. Грачев

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

Контактные данные: Дмитрий Гурамович Ахаладзе d.g.akhaldze@gmail.com

Опухолевый тромбоз магистральных сосудов является редким осложнением при злокачественных новообразованиях у детей. В мировой литературе отмечены лишь единичные наблюдения тромбоза магистральных сосудов при гепатобластоме. Это ставит перед хирургом задачи, решение которых не имеет единого и стандартизированного подхода, а также отсутствует достаточный клинический опыт в педиатрической практике. Лечение пациентов с подобными осложнениями требует тщательной подготовки, планирования и слаженной работы междисциплинарной группы специалистов. В данной статье представлено клиническое наблюдение ребенка с гепатобластомой правой доли печени с опухоль-ассоциированным тромбозом правой печеночной и нижней полой вен, распространившимся до уровня правого предсердия. После неoadъювантной полихимиотерапии пациенту выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией нижней полой вены на уровне гепатикокавального конfluence и последующей реконструкцией с использованием аутовставки.

Ключевые слова: гепатобластома, опухолевый тромбоз, реконструкция нижней полой вены, правосторонняя гепатэктомия, резекция гепатикокавального конfluence, аутографт, дети

Для цитирования: Ахаладзе Д.Г., Твердов И.В., Миннуллин М.М., Мигунов А.В., Грачев Н.С. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией гепатикокавального конfluence у ребенка 4 лет с гепатобластомой. Клиническое наблюдение. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):113–9.

Информация об авторах

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., директор Института детской хирургии и онкологии, заместитель генерального директора, заместитель главного врача по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

И.В. Твердов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: twerdov.iwan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

М.М. Миннуллин: к.м.н., старший научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: marsel.minnullin@tatar.ru; <https://orcid.org/0009-0002-0473-0310>

А.В. Мигунов: врач-ординатор по специальности «детская хирургия» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: arbmigunov@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-8417-1087>

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

Вклад авторов

Д.Г. Ахаладзе: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

И.В. Твердов, М.М. Миннуллин: обзор литературы, редактирование статьи

А.В. Мигунов: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста

Н.С. Грачев: разработка дизайна статьи, заключительное редактирование

Right extended hepatectomy with hepatocaval confluence resection in a 4-year-old child with hepatoblastoma. Clinical case

D.G. Akhaladze, I.V. Tverdob, M.M. Minnullin, A.V. Migunov, N.S. Grachev

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

Tumor thrombosis of the main vessels is a rare complication of malignant neoplasms in children. In the world literature, a few clinical cases of thrombosis of the main vessels in hepatoblastoma are noted. This poses questions to the surgeon, the solution of which does not have a single and standardized approach, as well as sufficient clinical experience in pediatric practice. Treatment of patients with such complications requires careful preparation, planning and coordinated work of an interdisciplinary team of specialists. This article presents a clinical case of a child with right liver lobe hepatoblastoma with tumor-associated thrombosis of the right hepatic vein and inferior vena cava, extending to the right atrium. After neoadjuvant chemotherapy, the patient underwent right extended hepatectomy with resection of the inferior vena cava at the level of hepatocaval confluence and subsequent reconstruction using an autogenic patch.

Key words: hepatoblastoma, tumor thrombosis, inferior vena cava reconstruction, right hepatectomy, resection of hepatocaval confluence, autograft, children

For citation: Akhaladze D.G., Tverdob I.V., Minnullin M.M., Migunov A.V., Grachev N.S. Right extended hepatectomy with hepatocaval confluence resection in a 4-year-old child with hepatoblastoma. Clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):113–9.

Information about the authors

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

I.V. Tverdov: Pediatric Surgeon of the Pediatric Oncology and Surgery Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: twerdov.iwan@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-5150-1436

M.M. Minnullin: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Thoracoabdominal Surgery of the Pediatric Oncology and Surgery Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marsel.minnullin@tatar.ru; https://orcid.org/0009-0002-0473-0310

A.V. Migunov: Resident Pediatric Surgeon at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: arbmigunov@mail.ru; https://orcid.org/0009-0002-8417-1087

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

Authors' contribution

D.G. Akhaladze: study concept and design, edition of the article

I.V. Tverdov, M.M. Minnullin: literature review, edition of the article

A.V. Migunov: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

N.S. Grachev: article design development, final 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 пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его 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

Гепатобластома — опухоль печени эмбрионального происхождения, является наиболее распространенным вариантом образований печени у детей и составляет 72 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) печени у пациентов 0–14 лет и 85,5 % — у детей 0–4 лет. Сосудистая инвазия опухоли относится к неблагоприятным факторам прогноза при гепатобластоме и встречается в 19–36 % наблюдений, при этом опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ) — это крайне редкое осложнение в детской онкологии [1, 2].

Основным постулатом хирургического этапа лечения детей с гепатобластомой является радикальное удаление опухоли, при этом инвазия новообразованием мелких сосудов является фактором, который влияет только на прогноз заболевания, в свою очередь, инвазия магистральных сосудов может потребовать расширения объема оперативного вмешательства за счет необходимости реконструкции сосудов в связи с их частичной или полной резекцией. В связи с тем, что в мировой литературе представлено небольшое количество данных, описывающих опыт лечения пациентов с опухолевым тромбозом НПВ, роль, интенсивность и длительность неоадьювантной полихимиотерапии, показания к использованию искусственного кровообращения, необходимость и способы реконструкции НПВ, необходимость и сроки проведения антикоагулянтной терапии в детской популяции пациентов не теряют своей актуальности.

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с гепатобластомой правой доли печени с опухоль-ассоциированным тромбозом правой печеночной вены и НПВ, распространившимся до уровня правого предсердия.

Клиническое наблюдение

Мальчик, 4 года, заболевание манифестировало с боли в животе. С этой жалобой пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства, обследован. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) печень увеличена в размерах, в правой доле выявлено объемное образование размерами $112 \times 80 \times 85$ мм. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП с контрастным усилением (КУ), пересмотренной в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в правой доле печени определяется образование размерами $112 \times 80 \times 85$ мм и объемом 400 мл с распространением за капсулу печени, а также опухолевый тромб в правой печеночной вене с расширением ее просвета, дистальный конец которого определяется в НПВ на уровне входа в правое предсердие. Онкомаркеры: увеличение уровня альфа-фетопротеина (АФП) в крови до 30 342 нг/мл.

Ребенок транспортирован на реанимобиле в приемное отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, на протяжении всего времени транспортировки пациенту проводилась непрерывная инфузия гепарина из расчета 20 ЕД/кг/ч.

В отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено обследование: уровень АФП за 7 дней увеличился до 44 294,44 нг/мл, бета-хорионический гонадотропин человека, нейронспецифическая енолаза и лактатдегидрогеназа в пределах нормы. По данным УЗИ ОБП визуализированы неокклюзивный флотирующий опухолевый тромб НПВ, правой печеночной вены (вена S6, S7 — окклюзивный тромбоз, вена S5 — неокклюзивный тромбоз), реканализация пупочной вены, а также гепатоспленомегалия. По данным МСКТ с КУ в динамике за 9 дней отмечалось увеличение образования S5—S8 правой

системы верхней брыжеечной артерии, правая ветвь воротной вены. Примечательно, что артерия к левому латеральному сектору брала начало из системы левой желудочной артерии. Далее портальная пластинка низведена, правый печеночный проток пересечен с использованием шивающего аппарата Echelon. При помощи биполярной коагуляции и ультразвукового деструктора Soring начато разделение паренхимы печени вдоль проекции срединной печеночной вены с резекцией хвостатого отростка и паракавальной порции S1 печени. В кавальных воротах лигированы, пересечены правая и срединная печеночные вены (рис. 2). Далее выполнена диафрагмотомия, вскрыта перикардальная сумка, выделено устье НПВ. В условиях тотальной сосудистой изоляции печени выполнена каватомия дистальнее гепатикокавального соустья, после чего в просвете полый вены визуализированы тромботические массы, плотно адгезированные к ее передней стенке, выполнена резекция стенки НПВ с формированием дефекта до 180° по окружности и 3 см в длину. Реконструкция НПВ выполнена в условиях гепаринизации, в качестве аутоаппарки была использована серповидная связка печени (рис. 3). После реконструкции выполнен запуск кровотока и проведено контрольное интраоперационное УЗИ, по результатам которого подтвержден удовлетворительный кровоток в левой ветви воротной вены и левой печеночной вене. Культи печени фиксирована к брюшной стенке, к краю резекции установлена дренажная трубка. Рана послойно ушита. Объем интраоперационной кровопотери составил 750 мл. Время сосудистой изоляции — 30 мин.

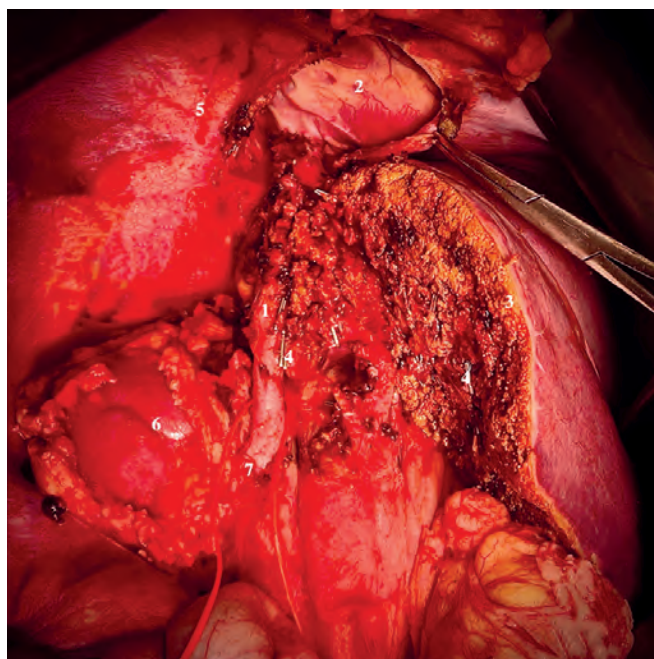


Рис. 2. Культи печени после правосторонней гемигепатэктомии: 1 — НПВ; 2 — перикард; 3 — культи левой доли печени; 4 — культи глассоносовой триады к S4 печени; 5 — диафрагма; 6 — правая почка; 7 — левая почечная вена

Fig. 2. Liver culture after a right-sided hemihepatectomy: 1 — inferior vena cava; 2 — pericardium; 3 — culture of the left part of the liver; 4 — culture of the glissonic triad to S4 of the liver; 5 — diaphragm; 6 — the right kidney; 7 — the left renal vein

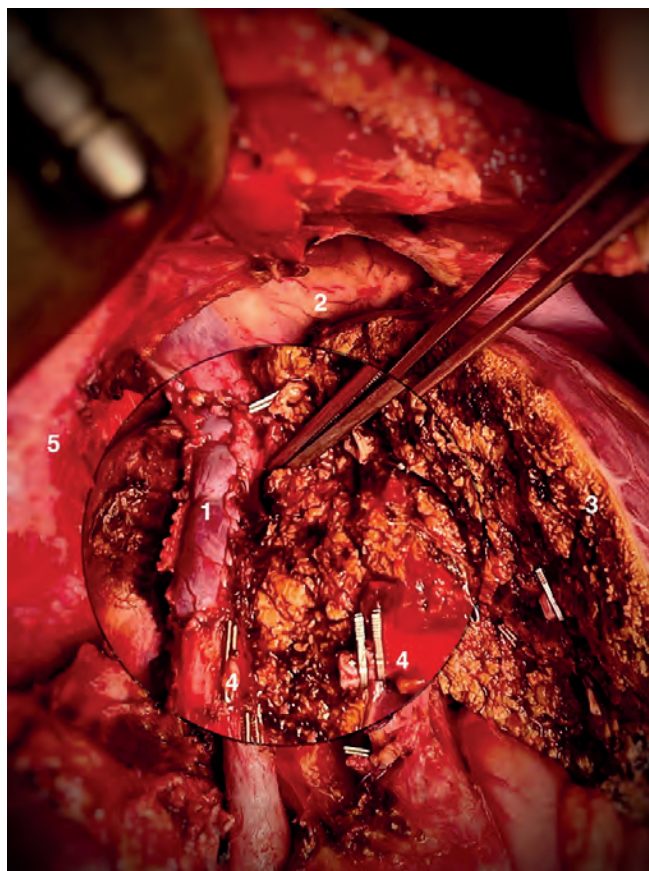


Рис. 3. Реконструированный участок НПВ серповидной связкой печени: 1 — аутограф НПВ; 2 — перикард; 3 — культи левой доли печени; 4 — глассоносовая триада к S4 печени; 5 — диафрагма

Fig. 3. Reconstructed part of the inferior vena cava by sickle ligament of liver: 1 — autograph of the inferior vena cava; 2 — pericardium; 3 — culture of the left part of the liver; 4 — glissonic triad to S4 liver; 5 — diaphragm

В послеоперационном периоде пациент находился в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в течение 6 сут. На фоне гепаринотерапии развились геморрагические осложнения, потребовавшие гемотрансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, а также коррекции антикоагулянтной терапии (II степень по Clavien—Dindo [7]). В связи с массивной гемотрансфузией развился синдром TRALI (трансфузионно-ассоциированный респираторный дистресс-синдром, II степень по Clavien—Dindo [7]). На 2-е послеоперационные сутки отмечалось нарастание явлений дыхательной недостаточности в связи с развившимся гидротораксом, ограниченными скоплениями жидкости у края резекции и поддиафрагмально, выполнены пункция и дренирование (III степень по Clavien—Dindo [7]).

На 6-е сутки пациент переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое отделение, выписан на 13-е послеоперационные сутки, дренажи удалены на 7-е и 9-е сутки, терапию получал в течение 12 сут. По данным дуплексного сканирования НПВ и вен портальной системы печени, а также УЗИ органов гепатобилиарной системы в раннем послеоперационном периоде признаков нарушения кровотока не выявлено. По данным МСКТ с КУ и магнитно-резонансной томо-

графии, выполненных через месяц после оперативного вмешательства, на уровне аутовставки отмечается нитевидное минимальное контрастирование просвета НПВ на протяжении 17 мм, венозный отток от печени на момент исследования осуществлялся по левой печеночной вене в наддиафрагмальный отдел НПВ (рис. 4). Таким образом, реконструированный аутовставкой участок НПВ функционировал в течение достаточно-го времени для развития коллатерального оттока от левой доли печени каудальнее гепатикокавального кон-флюенса.

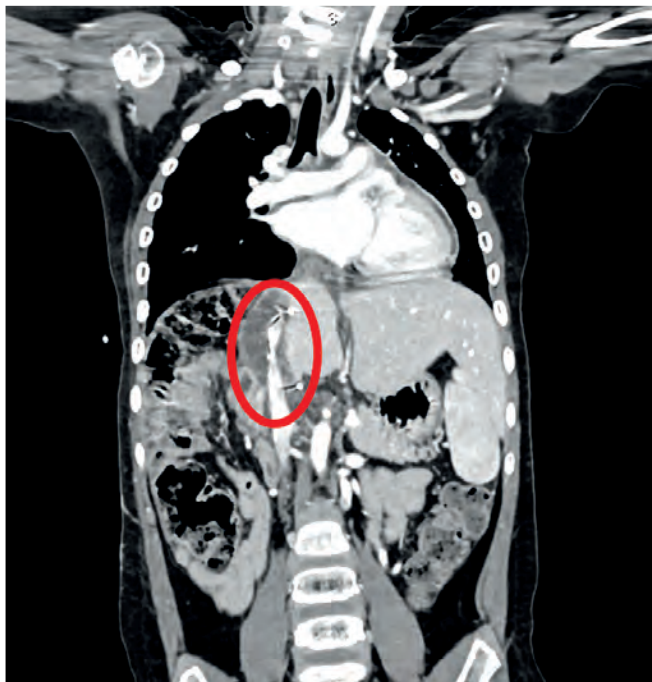


Рис. 4. МСКТ с КУ: через месяц после оперативного вмешательства на уровне аутовставки отмечается нитевидное минимальное контрастирование просвета НПВ на протяжении 17 мм

Fig. 4. Multispire contrast-enhanced CT scan: one month after the surgical intervention, there is a continuous minimal contrast of the opening of the lower vena cava along 17 mm

Обсуждение

Литературные данные, посвященные опухолевым тромбозам НПВ у детей с гепатобластомой, в основном представлены отдельными клиническими наблюдениями [8–11]. Инвазия крупных сосудов при гепатобластоме является неблагоприятным прогностическим фактором, поэтому при ее наличии до 2016 г. пациенты стратифицировались в группу высокого риска согласно критериям SIOPEL. С 2016 г. по критериям РНТТ такие пациенты относятся к группе промежуточного риска [10, 11]. Инвазия опухоли в просвет НПВ происходит двумя путями: через основные печеночные вены либо через короткие коммуникантные вены печени, которые дренируют позадипеченочный сегмент НПВ.

В результате неоадьювантной полихимиотерапии у пациентов с гепатобластомой может отмечаться уменьшение размеров опухоли, а в результате и опу-

холевого тромба, что позволяет выполнить резекцию с разнообразными вариантами пластики стенки НПВ [8, 12–16]. В литературе представлено единственное наблюдение 18-месячного пациента, у которого после проведения неоадьювантной химиотерапии наблюдался полный регресс опухолевого тромба НПВ при гепатобластоме, изначально распространяющегося в правое предсердие, что позволило ограничить оперативное вмешательство правосторонней гемигепатэктомией без сосудистой реконструкции [17]. Однако у большинства пациентов с гепатобластомой, несмотря на проведенное лечение, сохраняется тромбоз позадипеченочного сегмента НПВ, в таких случаях выполняют его резекцию и протезирование. Известно, что первое наблюдение резекции печени с протезированием НПВ у детей описано в 1990 г., в котором после правосторонней гемигепатэктомии у 18-месячного ребенка с гепатобластомой в качестве протеза НПВ использовался аллографт из политетрафторэтилена (Gore-Tex) [17].

Во взрослой практике к этому времени было опубликовано в общей сложности 3 клинических наблюдения. В 1980 г. T. Starzl et al. для протезирования НПВ использовали подвздошно-кавальный венозный сегмент посмертного донора при правосторонней трисекторэктомии [18], затем в 1988 г. во время проведения аналогичных операций S. Iwatsuki et al. применяли протез из полиэтилентерефталата (Dacron) [9], а K. Kumada et al. в своих работах использовали протезы из политетрафторэтилена [19].

В педиатрической практике A. Hort et al. представили клиническое наблюдение трансплантации S2 и S3 печени от посмертного донора 18-месячному пациенту с диагнозом: гепатобластома PRETEXT IV с тромбозом НПВ, воротной вены и печеночных вен. У пациента в качестве сосудистого материала для реконструкции НПВ была использована донорская левая подвздошная вена с 3 естественными соустьями, что облегчило ее реконструкцию [20]. J. Fuchs et al. проведен анализ 27 наблюдений с гепатобластомой POST-TEXT III и IV, которые перенесли расширенную резекцию печени в период 1992–2015 гг. в связи с распространенным тромбозом НПВ, 2 пациентам выполнена резекция печени в условиях искусственного кровообращения, в качестве материала для протезирования были использованы аутоперикард и политетрафторэтилен. Послеоперационный период протекал без осложнений, однако отдаленные результаты наблюдения функциональности сосудов не опубликованы [21]. R. Angelico et al. описали клиническое наблюдение пациента в возрасте 21 месяца с гепатобластомой, опухолевым тромбом от НПВ до правого предсердия. Была выполнена резекция печени *ante situm* с реконструкцией НПВ в условиях гипотермии и искусственного кровообращения. В качестве импланта использовалась аорта от трупного донора, совместимого по группе крови. В период наблюдения в течение 8 мес после оперативного лечения

осложнений не было [10]. С 1998 по 1999 г. С. Chardot et al. провели исследование, за период которого было выполнено 4 трансплантации печени у детей с нерезектабельными гепатобластомами после полихимиотерапии по протоколам SIOPEL-2 и SIOPEL-3. Уникальность данного исследования заключается в том, что пациентам выполняли родственную трансплантацию, при которой трансплантат печени не имел НПВ, а также при тотальной гепатэктомии ретропеченочный отдел НПВ был удален вместе с печенью. В связи с этим у реципиентов возникала необходимость реконструкции НПВ. В 2 случаях в качестве реконструктивного материала была использована подвздошная вена от трупного донора, еще у 2 пациентов — внутренняя яремная вена донора-родителя. В итоге у 2 детей длительно отсутствовали осложнения и сохранялась функция протезированных участков вены. У 1 пациента через 2 года после операции развился тромбоз реконструированного участка НПВ, который протекал бессимптомно за счет сформировавшейся системы коллатералей. Еще 1 пациент через 5 мес после операции на фоне рецидива заболевания умер [22]. М. Szymczak et al. опубликовали крупное ретроспективное исследование, в котором был проведен анализ проблем, связанных с реконструкцией НПВ у детей при родственной трансплантации печени. В 65 случаях потребовались сложные реконструктивные решения, связанные с НПВ и печеночными венами. Пятерым детям от 5 месяцев до 2 лет с гепатобластомой и гепатоцеллюлярной карциномой с поражением НПВ до диафрагмы была выполнена реконструкция НПВ с использованием криоконсервированного венозного трансплантата от умершего донора, нарушения венозного оттока в послеоперационном периоде не описаны. Медиана наблюдения составила 7 лет. Один ребенок умер через 4 мес после оперативного лечения в связи с прогрессированием гепатоцеллюлярного рака [23].

В представленном нами клиническом наблюдении пациенту 4 лет с гепатобластомой правой доли печени PRETEXT II с опухолевым тромбозом правой печеночной вены и НПВ, распространяющимся до уровня правого предсердия, выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, расширенная за счет срединной печеночной вены, с резекцией НПВ и ее реконструкцией аутовставкой из серповидной связки печени. Как правило, опухолевые тромбозы магистральных сосудов во время оперативного вмешательства требуют обширных резекций, протезирования, наложения сосудистых анастомозов. В представленном наблюдении значительное уменьшение размеров опухоли и тромба (на 92 % по данным предоперационной МСКТ) на фоне проведения специфической

полихимиотерапии, а также знание анатомических особенностей локализации вен в гепатикокавальном конfluence позволили выполнить оперативное вмешательство без использования искусственного кровообращения, с минимально возможным объемом резекции и протезирования НПВ. Довольно часто во время проведения подобных оперативных вмешательств применяется холодовая перфузия с целью предупредить ишемическое повреждение тканей органа. В нашем клиническом случае операция проведена исключительно в условиях тотальной сосудистой изоляции, время которой составило 35 мин, без каких-либо последствий для печени. Известно, что во взрослой практике изолировать орган от кровотока допустимо максимально на 40–60 мин, при увеличении этого времени развивается синдром ишемии-реперфузии. В свою очередь, в педиатрической практике данных о максимально допустимом времени изоляции нет. Все вышеупомянутые факты в очередной раз подтверждают жизненно важную необходимость проведения неоадьювантной полихимиотерапии, которая дает возможность обойтись более щадящими методами во время операций.

Известно, что аутоотрансплантаты имеют ряд преимуществ перед искусственными, такие как полная биосовместимость, отсутствие иммуногенности, способность к быстрой реваскуляризации и т. д., в связи с чем в качестве материала для реконструкции НПВ была применена серповидная связка печени. За счет тромбоза НПВ у пациента развился коллатеральный отток крови, что позволило компенсировать доставку крови к правым отделам сердца даже после тромбоза аутоотрансплантата. Важным вопросом остается радикальность удаления новообразования при резекции печени в случае вовлечения в опухолевые массы полых и воротной вен, решить который помогают проведение неоадьювантной полихимиотерапии и доскональное планирование оперативного вмешательства.

Заключение

Опухолевый тромбоз НПВ при гепатобластоме у детей — очень редкое осложнение, требующее решения таких вопросов, как интенсивность и длительность неоадьювантной полихимиотерапии, использование искусственного кровообращения, а также показания к назначению антикоагулянтной терапии. Таким образом, накопление опыта лечения таких пациентов и отлаженный алгоритм работы междисциплинарной команды специалистов обеспечивают лучшие результаты лечения детей с распространенными формами ЗНО, которые не так давно считались неоперабельными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Birch J.M. Epidemiology of pediatric liver tumors. In: Pediatric liver tumors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. P. 15–26.
- Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M., Meyers R.L. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4(5):1717–23. doi: 10.2741/e492. PMID: 22201987.
- 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. PMID: 19097774.
- Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987;59(5):390–5. doi: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x. PMID: 3594097.
- Bachmann A., Seitz M., Graser A., Reiser M.F., Schäfers H.J., Löhle F., Jauch K.-W., Stief C.G. Tumour nephrectomy with vena cava thrombus. *BJU Int*. 2005;95(9):1373–84. doi: 10.1111/j.1464-410x.2005.05496.x.
- Angelico R., Sensi B., Parente A., Siragusa L., Gazia C., Tisone G., Manzia T.M. Vascular involvements in cholangiocarcinoma: tips and tricks. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3735. doi: 10.3390/cancers13153735. PMID: 34359635; PMCID: PMC8345051.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. PMID: 19638912.
- Freely J., Hardy C., Uejima T. Combined resection of hepatoblastoma with intracaval right atrial extension with cardiopulmonary bypass. *SPA/AAP Pediatric Anesthesiology 2010. Winter Meeting April 15–18. San Antonio, 2010*.
- Iwatsuki S., Todo S., Starzl T.E. Right trisegmentectomy with a synthetic vena cava graft. *Arch Surg*. 1988;123(8):1021–2. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400320107023.
- Angelico R., Passariello A., Pilato M., Cozzolino T., Piazza M., Miraglia R., D'Angelo P., Capasso M., Saffioti M.C., Alberti D., Spada M. Ante situm liver resection with inferior vena cava replacement under hypothermic cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2017;37:90–6. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.06.008.
- Endo K., Yokoi A., Mishima Y., Tamaki A., Takemoto J., Morita K., Iwade T., Okata Y., Fukuzawa H., Bitoh Y., Hasegawa T., Yoshida M., Akasaka Y., Okajima H., Oshima Y., Maeda K., Uemoto S. Resectable hepatoblastoma with tumor thrombus extending into the right atrium after chemotherapy: A case report. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2016;7:20–2. doi: 10.1016/j.epsc.2016.01.004.
- Zhou S., Malvar J., Chi Y.-Y., Stein J., Wang L., Genyk Y., Sposto R., Mascarenhas L. Independent assessment of the children's hepatic tumors international collaboration risk stratification for hepatoblastoma and the association of tumor histological characteristics with prognosis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):1–11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48013.
- Risher W.H., Arensman R.M., Ochsner J.L., Hollier L.H. Retrohepatic vena cava reconstruction with polytetrafluoroethylene graft. *J Vasc Surg*. 1990;12(3):367–70. doi: 10.1016/0741-5214(90)90162-4.
- Uchida H., Sakamoto S., Hamano I., Shigeta T. A feasible surgical approach for treating extensive hepatoblastoma using a backup for living donor liver transplantation: case report. *Surg Sci*. 2013;4(1):72–6. doi: 10.4236/ss.2013.41013.
- Морозова М.М., Варламов А.В., Должанский О.В., Филин А.В., Бурмистров Д.С., Казакова О.В., Фоминых Е.С., Ким Э.Ф. Сочетание гепатобластомы с опухолью желчного мешка в печени. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(1):92–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-92-99 [Morozova M.M., Varlamov A.V., Dolzhansky O.V., Filin A.V., Burmistrov D.S., Kazakova O.V., Fominikh E.S., Kim E.F. Combined hepatoblastoma and yolk sac tumor of the liver. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020;19(1):92–9. (In Russ.)].
- Ким Э.Ф., Шаталов К.В., Филин А.В., Арнаутова И.В., Галян Т.Н., Тарба Н.С., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Возможности хирургического лечения гепатобластомы PRETEXT/POST-TEXT III и IV. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(12):70–4. doi: 10.17116/hirurgia20171270-74. [Kim E.F., Shatalov K.V., Filin A.V., Arnautova I.V., Galyan T.N., Tarba N.S., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Surgical treatment of hepatoblastoma PRETEXT/POST-TEXT III and IV. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* = Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;(12):70–4. (In Russ.)].
- Kesik V., Yozgat Y., Sari E., Kocaoglu M., Kismet E., Koseoglu V. Hepatoblastoma metastatic to the right atrium responding to chemotherapy alone. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26(8):583–8. doi: 10.3109/08880010903116678. PMID: 19954368.
- Starzl T.E., Koep L.J., Weil R. 3rd, Lilly J.R., Putnam C.W., Aldrete J.A. Right trisegmentectomy for hepatic neoplasms. *Surg Gynecol Obstet*. 1980;150(2):208–14. PMID: 7352313; PMCID: PMC2729127.
- Kumada K., Shimahara Y., Fukui K., Itoh K., Morikawa S., Ozawa K. Extended right hepatic lobectomy: combined resection of inferior vena cava and its reconstruction by EPTFE graft (GoreTex). Case report. *Acta Chir Scand*. 1988;154(7–8):481–3.
- Hort A., Karpelowsky J., Shun A., Thomas G. Use of a donor iliac vein graft for reconstruction of the inferior vena cava in liver transplantation for hepatoblastoma with caval extension. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13409. doi: 10.1111/petr.13409.
- Fuchs J., Cavdar S., Blumenstock G., Ebinger M., Schäfer J.F., Sipos B., Warmann S.W. POST-TEXT III and IV hepatoblastoma. *Ann Surg*. 2017;266(2):318–23. doi: 10.1097/SLA.0000000000001936.
- Chardot C., Martin C.S., Gilles A., Brichard B., Janssen M., Sokal E., Clapuyt P., Lerut J., Reding R., Otte J.-B. Living-related liver transplantation and vena cava reconstruction after total hepatectomy including the vena cava for hepatoblastoma. *Transplantation*. 2002;73(1):90–2.
- Szymczak M., Kalicinski P.J., Kowalewski G., Ciopinski M., Markiewicz-Kijewska M., Broniszczak D., Dembowska-Baginska B., Kosciesza A., Brzezinska-Rajszys G., Patkowski W., Stefanowicz M. Inferior vena cava and venous outflow reconstruction in living donor liver transplantation in children: a single-center retrospective study and literature review. *Ann Transplant*. 2021;26:e926217. doi: 10.12659/AOT.926217.

Мозаичный нейрофиброматоз 1-го типа у ребенка 13 лет: описание клинического случая

Г.Б. Сагоян¹, А.Р. Забродина², Н.А. Семенова³, А.М. Сулейманова¹, В.В. Стрельников^{3, 4}, В.В. Мартыненко⁵, А.М. Пивоварова², О.В. Божко², С.В. Боченков², С.Р. Варфоломеева¹, М.Ю. Дорофеева²

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

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание с высокой пенетрантностью, возникающее вследствие патогенных вариантов (мутаций) в гене *NF1*. Мозаичный НФ1 представляет собой отдельную форму данного заболевания. Соматический мозаицизм при НФ1 – редкая ситуация, обусловленная постзиготическими патогенными вариантами в гене *NF1*. В статье представлен клинический случай мозаичного НФ1 у 13-летнего ребенка.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, соматический мозаицизм, мозаичная форма нейрофиброматоза 1-го типа

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Забродина А.Р., Семенова Н.А., Сулейманова А.М., Стрельников В.В., Мартыненко В.В., Пивоварова А.М., Божко О.В., Боченков С.В., Варфоломеева С.Р., Дорофеева М.Ю. Мозаичный нейрофиброматоз 1-го типа у ребенка 13 лет: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):120–5.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.Р. Забродина: врач-педиатр НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zabrodina@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>, SPIN-код: 8382-4911

Н.А. Семенова: к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

В.В. Стрельников: д.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпигенетики МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, профессор кафедры общей и медицинской генетики Института биомедицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

В.В. Мартыненко: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>

А.М. Пивоварова, к.м.н., врач-невролог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ampivovarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>, SPIN-код: 2754-6879

О.В. Божко, к.м.н., врач-рентгенолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bozhko_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

С.В. Боченков: заведующий педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: boch@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>, SPIN-код: 6584-4201

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

М.Ю. Дорофеева: к.м.н., врач-невролог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mdorofeeva@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>, SPIN-код: 5156-1745

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Mosaic neurofibromatosis type 1 in a 13-year-old child: description of a clinical case

G.B. Sagoyan¹, A.R. Zabrodina², N.A. Semenova³, A.M. Suleymanova¹, V.V. Strelnikov^{3, 4}, V.V. Martynenko⁵, O.V. Bozhko², S.V. Bochenkov², A.M. Pivovarov², S.R. Varfolomeeva¹, M.Yu. Dorofeeva²

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

²Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia; 125412, Moscow, Taldomskaya St., 2; ³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; ⁴N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia; ⁵Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant, highly penetrant disorder caused by pathogenic variants (mutations) in the NF1 gene. Mosaic NF1 is a distinct form of this disorder. Somatic mosaicism in NF1 is a rare condition caused by postzygotic pathogenic variants in the NF1 gene. The article presents a clinical case of mosaic NF1 in a 13-year-old child.

Key words: neurofibromatosis type 1, somatic mosaicism, mosaic form of neurofibromatosis type 1

For citation: Sagoyan G.B., Zabrodina A.R., Semenova N.A., Suleymanova A.M., Strelnikov V.V., Martynenko V.V., Bozhko O.V., Bochenkov S.V., Pivovarov A.M., Varfolomeeva S.R., Dorofeeva M.Yu. Mosaic neurofibromatosis type 1 in a 13-year-old child: description of a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):120–5.

Information about the authors

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

A.R. Zabrodina: Pediatrician, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia, e-mail: zabrodina@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>; SPIN-code: 8382-4911

N.A. Semenova: Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Assistant at N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

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

V.V. Strelnikov: Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Epigenetics at N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of General and Medical Genetics of the Institute of Biomedicine of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

V.V. Martynenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>

A.M. Pivovarov: Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: ampivovarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>, SPIN-code: 2754-6879

O.V. Bozhko, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: bozhko_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

S.V. Bochenkov: Head of the Pediatric Department of Congenital and Hereditary Diseases, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: boch@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>; SPIN-code: 6584-4201

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

M.Yu. Dorofeeva, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: mdorofeeva@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>, SPIN-code: 5156-1745

Authors' contribution

The all authors made an equal contribution.

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 пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его 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

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) (OMIM#162200; код по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра — Q85.0) представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание с высокой пенетрантностью, возникающее вследствие патогенных вариантов (мутаций) в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин, который функционирует как супрессор опухолевого роста [1]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости НФ1 составляет приблизительно 1 случай на 2000 новорожденных [2], а общая распространенность заболевания оценивается как 1 на 4000 [3].

Мозаичный НФ1 представляет собой отдельную форму данного заболевания. Соматический мозаицизм при НФ1 — редкая ситуация, обусловленная

постзиготическими патогенными вариантами в гене *NF1*. В зависимости от времени возникновения генетического дефекта выделяют 2 формы НФ1: генерализованную и локализованную (сегментарную) [4]. У пациентов с генерализованной формой гиперпигментированные пятна (цвета «кофе с молоком», café-au-lait) и нейрофибромы не имеют четкой сегментарной локализации, что затрудняет дифференциальную диагностику с классическим НФ1, вызванным герминальными патогенными вариантами [4, 5]. В отличие от генерализованной формы локализованный (сегментарный) НФ1 характеризуется односторонним поражением определенного участка кожи, где могут наблюдаться пятна цвета «кофе с молоком» и/или нейрофибромы [6, 7].

Приводим описание клинического случая мозаичного НФ1 у 13-летнего ребенка.

Клинический случай

Мальчик, 13 лет, от первой беременности, роды на 36-й неделе. Мать пациента подписала отказ от родительских прав, он воспитывается в доме ребенка с 2 месяцев. Данные генеалогического анамнеза отсутствуют.

С рождения у ребенка отмечается объемное образование в области правой ушной раковины и шеи. Впервые магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена в возрасте 6 лет: очаговых изменений не выявлено. В мягких тканях околоушной, челюстно-лицевой области справа определяется наличие патологической ткани, не проникающей в полость черепа. Пациент наблюдается у онколога с клиническим диагнозом: НФ1. Плексиформная нейрофиброма правой половины лица.

При осмотре: в области подбородка, правой щеки, ушной раковины с переходом на кожу скальпа и шеи отмечается массивное объемное образование, которое деформирует правую глазную щель. В заушной области пальпируется более плотное узловое, ограниченное, мягкое, эластичное, безболезненное образование (рис. 1).

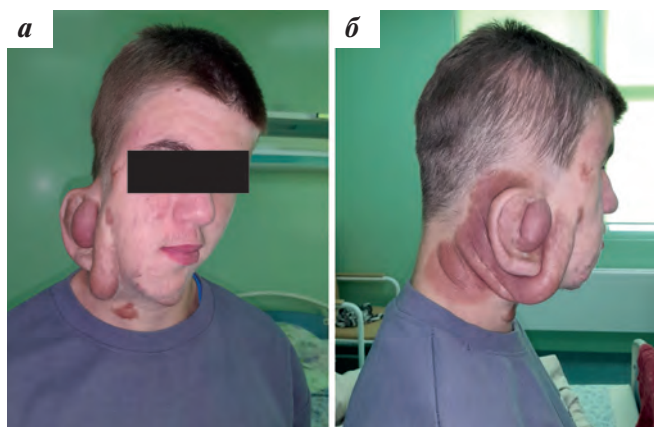


Рис. 1. Внешний вид пациента: а — спереди; б — сбоку
Fig. 1. Patient's appearance: а — from the side; б — from the front

В области левой боковой поверхности грудной клетки отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком», сгруппированные в овальный очаг, на поянице — единичное пятно коричневого цвета.

Впервые поступил в возрасте 12 лет в педиатрическое отделение врожденных и наследственных заболеваний Института им. акад. Ю.Е. Вельтищева, где было проведено обследование, выполнена МРТ головного мозга, мягких тканей лица и шеи: очаговых изменений в больших полушариях, стволе и мозжечке не выявлено. В мягких тканях головы и шеи справа определяются поверхностная плексиформная нейрофиброма в виде утолщения мягких тканей волосистой части головы, лица до 10 мм, наличие мягкотканного образования в околоушной области и на шее приблизительно размерами 55 × 100 × 90 мм (поперечный, вертикальный, сагиттальный размеры) (рис. 2). На этом фоне ушная раковина увеличена, деформирована. Отмечается инфильтративный рост образования в подвисочную ямку, крыловидно-небную ямку, окологлоточное пространство с умеренной деформацией правых отделов глотки. МР-сигнал образования умеренно неравномерно повышен на STIR, после контрастирования отмечается повышение МР-сигнала на T1-взвешенном изображении (ВИ). В толще образования выявляются расширенные извитые сосуды. Заключение: поверхностная плексиформная нейрофиброма в мягких тканях головы и шеи справа. Косвенные признаки дисплазии большого крыла клиновидной кости.

МРТ в режиме whole body: патологических образований в мягких тканях не выявлено. Позвоночник, спинной мозг не изменены. Отмечается аномалия строения почек — подковообразная почка. В мошонке определяется единственное левое яичко.

Ультразвуковое исследование мягких тканей лица: справа в подкожно-жировой клетчатке отмечается образование приблизительно размерами 15,0 × 10,0 × 3,5 см с неровными, нечеткими контурами, представленное множественными гипозоногенными структурами до 2,0 см, овальной и округлой форм, без кровотока при цветовом доплеровском картировании.

В области подбородка наблюдается аналогичное образование, представленное 3 гипозоногенными структурами овальной формы, суммарными размерами 1,6 × 0,4 см. В области ушной раковины — образование 4,3 × 2,4 × 3,3 см с нечеткими, неровными контурами,

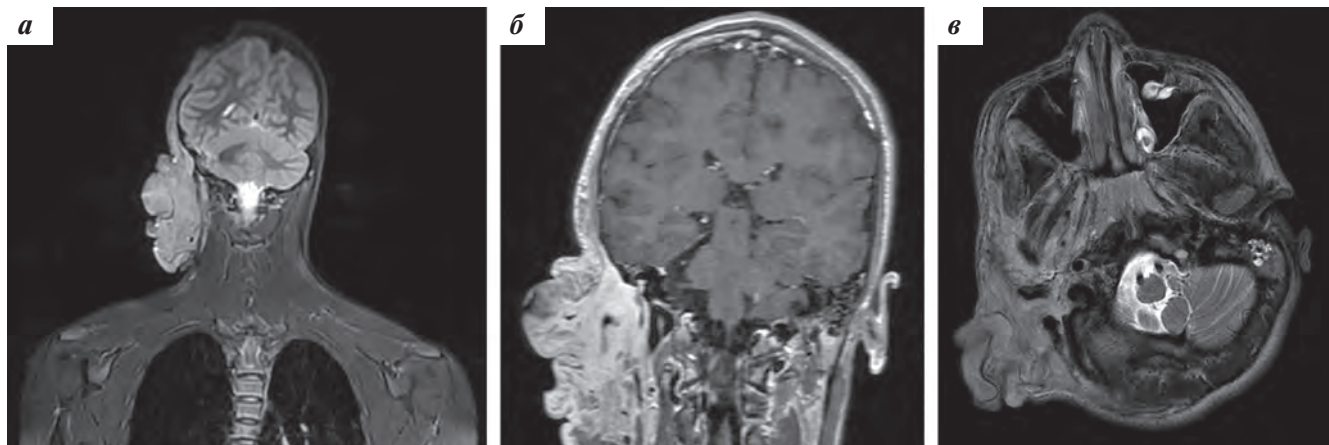


Рис. 2. МРТ мягких тканей головы с внутривенным контрастным усилением: а — STIR-ВИ, коронарная проекция; б — T1-ВИ, коронарная проекция; в — T2-ВИ, аксиальная проекция
Fig. 2. MRI of soft tissues of the head with intravenous contrast: а — STIR WI, coronal projection; б — T1 WI, coronal projection; в — T2 WI, axial projection

смешанной экзоструктуры, обтурирующее слуховой проход, плохо дифференцируемое от окружающих тканей, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании.

Пациент проконсультирован узкими специалистами.

Офтальмолог: OD — миопия высокой степени, птоз верхнего века I степени, расходящееся косоглазие, OS — миопия средней степени.

Дерматолог: нейрофибромы, пятна кофейного цвета в области боковой поверхности грудной клетки, возможно, пятнистый невус или веснушки.

Сурдолог: правосторонняя кондуктивная тугоухость II степени.

Ребенку выполнено генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова. Методом NGS-секвенирования ДНК, выделенной из крови пациента, произведен поиск патогенных вариантов в генах NF1, NF2 — изменений не выявлено. Проведен поиск делеций/дупликаций в этих же генах методом MLPA — патологии не обнаружено.

Для уточнения диагноза было принято решение о проведении биопсии образования, которая была выполнена в возрасте 12 лет в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материал опухоли направлен на гистологическое исследование и в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова для проведения поиска мутаций в генах NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1 методом NGS-секвенирования ДНК, выделенной из ткани опухоли. Глубина покрытия составляла более 700×. Выявлен соматический вариант REF = 0,12; NF1: NM_000267.3:c.3721C>T;p.R1241*. Данный вариант неоднократно описан в литературе [8], в базах данных классифицирован как патогенный (HGMD, ClinVar) [9] и ассоциирован с синдромом НФ1 (OMIM#162200). Также был выявлен участок потери гетерозиготности на протяжении гена NF1, что свидетельствует о двухударной модели нейрофибромы. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [10].

По данным гистологического исследования определяется многоузловое новообразование кожи с низкой клеточностью, миксоидной и коллагенозной стромой с диффузным ростом в дерме. Определяется рост опухоли вокруг нервов и лимфоузлов, также наблюдаются участки с плексиформным, интраневральным ростом. При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия S100 (фокально), CD34 (диффузно). Морфоиммунофенотип с учетом макроскопической картины соответствует плексиформной нейрофибrome.

Таким образом, учитывая наличие множественных пятен цвета «кофе с молоком» на туловище, поверхностной плексиформной нейрофибромой в мягких тканях головы и шеи справа, косвенных признаков дисплазии большого крыла клиновидной кости, патогенных вариантов гена NF1 в ткани опухоли, НФ1 подтвержден.

Мальчику была назначена патогенетическая терапия препаратом селуметиниб (Коселуго) — селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов (MEK1/2) — под наблюдением невролога, онколога по месту жительства.

Обсуждение

Диагностика НФ1 основывается на выявлении специфических клинических признаков и/или идентификации патогенных вариантов в гене NF1 посредством молекулярно-генетического анализа. Однако у пациентов с мозаичным НФ1 постановка диагноза на основе клинических данных и генетического тестирования представляет значительные трудности. Для улучшения диагностики мозаичного НФ1 E. Legius et al. предложили специализированные диагностические критерии [11] (таблица).

Необходимо подчеркнуть, что при выявлении патогенных вариантов NF1 у лиц с мозаичным/сегментарным проявлением заболевания следует уделять особое внимание чувствительности применяемых методов детекции генетических вариантов. Также важен выбор типа клеток для анализа, особенно если патогенный вариант не обнаруживается в образцах крови. В таких случаях рекомендуется исследовать пораженные ткани, например меланоциты (а не кератиноциты или фибробласты), из пятен цвета «кофе с молоком» [11] или шванновские клетки, полученные из кожных или плексиформных нейрофибром [12]. Данный подход был реализован в представленном клиническом случае.

В 2019 г. К.О. Карандашева и соавт., исследуя группу из 275 пациентов с клинически установленным диагнозом НФ1 при отсутствии герминальных мутаций, выявили наличие постзиготической (мозаичной) формы НФ1 у 12 (4,4 %) пациентов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции на ДНК лимфоцитов периферической крови. Данная группа пациентов отличалась ранней манифестацией заболевания и классическим фенотипом НФ1, включающим пятна цвета «кофе с молоком» и нейрофибромы [13].

В 2021 г. С. Ejerskov et al. продемонстрировали, что пациенты с мозаичным НФ1 в 29 % случаев имели плексиформные нейрофибромы, располагающиеся в области головы и шеи [14]. М. Ruggieri et al. в 2001 г. также показали, что плексиформные нейрофибромы у пациентов с мозаичным НФ1 только с плексиформными нейрофибромами чаще всего располагались на голове и шее (88 %) [4]. I. Lara-Corrales et al. в 2017 г. также продемонстрировали, что у 73 % всех плексиформных нейрофибром у пациентов с мозаичным НФ1 были расположены на голове и шее [15]. В представленном нами клиническом случае плексиформная нейрофиброма также располагается в области головы и шеи. Вероятнее всего, принимая во внимание вышеуказанные данные, плексиформная нейрофиброма в области головы и шеи является одним из основных проявлений мозаичного НФ1.

Критерии диагностики мозаичного НФ1 [11]

Diagnostic criteria for mosaic NF1 [11]

Диагностические критерии мозаичного НФ1 выполняются при наличии любого из нижеперечисленных признаков <i>Diagnostic criteria for mosaic NF1 are met by the presence of any of the following features</i>	
I	Патогенный гетерозиготный вариант <i>NF1</i> с фракцией альтернативного аллеля значительно меньше 50 % в нормальных тканях (лейкоциты) и наличие одного иного диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1) <i>Pathogenic heterozygous variant of NF1 with an alternative allele fraction significantly less than 50% in normal tissues (leukocytes) and the presence of one other diagnostic criterion for NF1 (except in cases where the parent fully meets the diagnostic criteria for NF1)</i>
	Идентичные патогенные гетерозиготные варианты <i>NF1</i> в 2 анатомически независимых тканях (при отсутствии патогенного варианта <i>NF1</i> в непораженных тканях) ¹ <i>Identical pathogenic heterozygous variants of NF1 in 2 anatomically independent tissues (in the absence of a pathogenic variant of NF1 in unaffected tissues)</i> ¹
III	Четкое сегментарное расположение пигментных пятен цвета «кофе с молоком» или кожных нейрофибром и а) наличие другого диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1) ² ; б) у ребенка выполняются диагностические критерии НФ1 <i>Distinct segmental distribution of café-au-lait pigmented spots or cutaneous neurofibromas and a) the presence of another diagnostic criterion for NF1 (except in cases where the parent fully meets the diagnostic criteria for NF1)²; b) the child meets the diagnostic criteria for NF1</i>
	Наличие только одного из следующих диагностических критериев: веснушки в подмышечных и паховых областях, глиома зрительных нервов, ≥ 2 узелков Лиша или ≥ 2 аномалий сосудистой оболочки глаза, характерные изменения костей для НФ1, ≥ 2 нейрофибром или 1 плексиформная нейрофиброма и ребенок отвечает критериям НФ1 <i>Presence of only one of the following diagnostic criteria: axillary and inguinal freckling, optic nerve glioma, ≥ 2 Lisch nodules or ≥ 2 choroidal abnormalities, bone changes characteristic of NF1, ≥ 2 neurofibromas or 1 plexiform neurofibroma and the child meets the criteria for NF1</i>

Примечание. ¹ — нейрофиброма и гиперпигментированная кожа учитываются только для одной ткани; поражение различных тканей из одного первичного очага считают относящимся к одному; ² — если присутствуют только пятна цвета «кофе с молоком» и веснушки, наиболее вероятным диагнозом является мозаичный НФ1, но редко может быть мозаичный синдром Легиса или синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD).

Note. ¹ — neurofibroma and hyperpigmented skin are considered only for one tissue; lesions in different tissues from the same primary lesion are considered as belonging to one tissue; ² — if only café-au-lait spots and freckles are present, the most likely diagnosis is mosaic NF1, but rarely mosaic Legius syndrome or constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) may be present.

Закключение

Мозаичный НФ1 представляет собой заболевание, диагностика которого сопряжена со значительными трудностями. Своевременное выявление и верификация мозаичного НФ1 имеют решающее значение для организации дальнейшего наблюдения за пациента-

ми и принятия терапевтических решений, позволяя улучшить качество жизни пациентов и предотвратить инвалидизацию, а также для возможности предоставления медико-генетического консультирования больным и членам их семей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4. PMID: 28230061.
- Uusitalo E., Leppävirta J., Koffert A., Suominen S., Vahtera J., Vahlberg T., Pöyhönen M., Peltonen J., Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):904–6. doi: 10.1038/jid.2014.465. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25354145.
- Kallionpää R.A., Uusitalo E., Leppävirta J., Pöyhönen M., Peltonen S., Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*. 2018;20(9):1082–6. doi: 10.1038/gim.2017.215. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29215653.
- Ruggieri M., Huson S.M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56(11):1433–43. doi: 10.1212/wnl.56.11.1433. PMID: 11409413.
- Vandenbroucke I., van Doorn R., Callens T., Cobben J.M., Starink T.M., Messiaen L. Genetic and clinical mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Hum Genet*. 2004;114(3):284–90. doi: 10.1007/s00439-003-1047-9. Epub 2003 Nov 6. PMID: 14605872.
- Supek F., Lehner B. Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. *Nature*. 2015;521(7550):81–4. doi: 10.1038/nature14173. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25707793; PMCID: PMC4425546.
- Xu W., Yang X., Hu X., Li S. Fifty-four novel mutations in the *NF1* gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. *Int J Mol Med*. 2014;34(1):53–60. doi: 10.3892/ijmm.2014.1756. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24789688; PMCID: PMC4072343.
- Scala M., Schiavetti I., Madia F., Chelleri C., Piccolo G., Accogli A., Riva A., Salpietro V., Bocciardi R., Morcaldi G., Di Duca M., Caroli F., Verrico A., Milanaccio C., Viglizzo G., Traverso M., Baldassari S., Scudieri P., Iacomino M., Piatelli G., Minetti C., Striano P., Garrè M.L., De Marco P., Diana M.C., Capra V., Pavanello M., Zara F. Genotype-Phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: A single-center cohort study. *Cancers*. 2021;13(8):1879. doi: 10.3390/cancers13081879.
- [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/361/> (accessed 03.09.2025).
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Маслеников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medicinskaya genetika = Medical genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.)].
- Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.
- Wolkenstein P., Mitrofanoff M., Lantieri L., Zeller J., Wechsler J., Boui M., Revuz J., Mansat E., Stalder J.F. Bleeding: a complication of neurofibromatosis 1 tumors. *Arch Dermatol*. 2001;137(2):233–4. PMID: 11176708.
- Карандашева К.О., Пашенко М.С., Дёмина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. Медицинская генетика. 2019;18(5):28–36. doi: 10.25557/2073-7998.2019.05.28-36 [Karandasheva K.O., Pashchenko M.S., Demina N.A., Akimova I.A., Makienko O.N., Petuhova M.S., Bessonova L.A., Anisimova I.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V., Kuznetsova E.B. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Medicinskaya genetika = Medical Genetics*. 2019;18(5):28–36. (In Russ.)].
- Ejerskov C., Raundahl M., Gregersen P.A., Handrup M.M. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):180. doi: 10.1186/s13023-021-01796-3. PMID: 33853649; PMCID: PMC8048193.
- Lara-Corrales I., Moazzami M., García-Romero M.T., Pope E., Parkin P., Shugar A., Kannu P. Mosaic neurofibromatosis type 1 in children: A single-institution experience. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):379–82. doi: 10.1177/1203475417708163. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28448720.

Статья поступила в редакцию: 04.09.2025. Принята в печать: 16.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 04.09.2025. Accepted for publication: 16.09.2025.

Резолюция Совета экспертов «Новая классика. Динутуксимаб бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Новая классика. Динутуксимаб бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):126–8.

Resolution of the Council of Experts “New classic of care. Dinutuximab beta in the therapy of relapsed and refractory bone and soft tissue sarcomas”

For citation: Resolution of the Council of Experts “New classic of care. Dinutuximab beta in the therapy of relapsed and refractory bone and soft tissue sarcomas”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):126–8.

12 июля 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, посвященный обсуждению промежуточных результатов многоцентрового открытого исследования по применению динутуксимаба бета у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами GD2-позитивных сарком костей и мягких тканей. Участники мероприятия подчеркнули важность консолидации усилий специалистов ведущих федеральных центров страны для решения сложных задач детской онкологии.

Модераторы Совета экспертов:

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ (Москва);

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга.

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Грищенко Татьяна Валерьевна, к.м.н., врач-детский онколог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Заботина Татьяна Николаевна, д.б.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, (Санкт-Петербург);

Михайлова Елена Андреевна, к.м.н., врач-детский онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Просекина Елизавета Андреевна, научный сотрудник лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Романцова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Хайруллова Венера Вагизовна, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по применению динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии» был инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принимает участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. За последний год к клиническому исследованию подключился НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, что расширило его многоцентровую базу.

Миссия Совета

Научное мероприятие было организовано для того, чтобы сделать шаг вперед в оказании высококвалифицированной медицинской помощи, наладить диалог между учеными и врачами. Площадка Совета экспертов предоставила прекрасную возможность обмена опытом между различными клиниками и школами России в целях обсуждения новейших достижений в области детской онкологии и гематологии.

Особенности организации мероприятия, проблемы, перспективы

Организатором Совета выступила общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов» (РОДОГ).

В настоящее время РОДОГ насчитывает более 1000 специалистов более чем из 44 регионов Российской Федерации и продолжает расширяться. Налажено взаимодействие с зарубежными профессиональными сообществами, проводятся ежегодные съезды детских онкологов и гематологов. На заседаниях правления РОДОГ принимаются решения, с которыми подробнее можно ознакомиться на страницах «Российского журнала детской гематологии и онкологии» (<https://journal.nodgo.org/jour>).

Задачами Совета стали обсуждение промежуточных результатов эффективности и переносимости динутуксимаба бета в рамках протокола по лечению рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей в 2022–2024 гг.; оптимального сочетания динутуксимаба бета и химиотерапевтических режимов в зависимости от биологических характеристик сарком, длительности режимов химиоиммунотерапии, количества курсов; оптимальных методологий определения экспрессии GD2 при разных типах сарком; текущих критериев включения в протокол и перспектив их расширения; обмен практическим опытом ведения пациентов с рецидивами сарком костей и мягких тканей (сопроводительная терапия

и менеджмент нежелательных явлений, тайминг, контроль).

Эксперты представили ряд докладов по применению динутуксимаба бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей.

Елизавета Андреевна Просекина выступила перед участниками Совета с сообщением «Оптимизация методологии определения экспрессии GD2, промежуточные результаты протокола лаборатории».

Светлана Александровна Кулева представила доклад на тему «Промежуточные результаты рандомизированного многоцентрового открытого исследования III фазы по применению динутуксимаба бета у детей с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2. Алгоритмизация тактики химиоиммунотерапии».

Ольга Михайловна Романцова сообщила «Промежуточные результаты рандомизированного многоцентрового открытого исследования III фазы по применению динутуксимаба бета у детей с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2. Данные НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России».

Илья Викторович Казанцев поделился данными по теме «Опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Сравнение переносимости режимов химиоиммунотерапии у пациентов с саркомами костей и мягких тканей и пациентов с нейробластомой».

Татьяна Николаевна Заботина представила «Первый опыт и основные наблюдения по оценке экспрессии GD2 лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России».

Согласно поставленным задачам протокола планируется оценить эффективность и безопасность применения комбинации анти-GD2-моноклональных антител и химиотерапии 2+ линий по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии полихимиотерапии.

Исследование разработано в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным комитетом по этике 21.05.2021. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные, содержащие конфиденциальную информацию о пациентах, деидентифицированы, чтобы обеспечить анализ только анонимных данных.

Исследовательский центр был открыт 20.05.2021. Первый пациент скринирован (подписал форму информированного согласия) 09.12.2021.

В этом исследовании проведен скрининг 164 пациентов. Пятьдесят четыре ребенка имели положительную экспрессию GD2, отвечали критериям включения в протокол и были включены в исследование.

Общий объективный ответ составил 59 %, контроль над заболеванием — 64 %. Однолетняя общая выживаемость всей группы — 81 ± 6 %, выживаемость без прогрессирования — 56 ± 8 %. Не было выявлено различия в показателях выживаемости без прогрессирования относительно нозологии (53 ± 13 % при саркомах мягких тканей, 67 ± 12 % при остеосаркоме и 22 ± 19 % при саркоме Юинга; $p > 0,05$). Результаты регрессионного анализа также не выявили значимого влияния на отдаленные показатели количественной экспрессии GD2 на опухолевых клетках.

На основании полученных данных эксперты единогласно подтвердили необходимость интеграции иммунотерапии динутуксимабом бета в стандартные схемы лечения высокоагрессивных детских сарком костей и мягких тканей. Совет экспертов также акцентировал внимание на необходимости соблюдения баланса между доказательной медициной и индивидуальными потребностями пациентов, включая их участие в протоколе: минимум 6 циклов иммунотерапии при приемлемой переносимости; возможность расширения до 12 циклов при подтвержденной клинической пользе; возможность назначения повторных курсов иммунотерапии.

В результате состоявшихся обсуждений и обмена мнениями были сформулированы следующие тезисы и перспективные направления исследовательской деятельности:

1. Порог положительной экспрессии GD2 в саркомах не имеет общепринятого стандарта. В международных исследованиях используются произвольные значения (1, 5 и 20 %), но ни одно не валидировано как предиктивный маркер ответа на терапию:

- гетерогенность экспрессии GD2 делает любой порог условным: очаговая экспрессия может быть клинически значима, даже если общий уровень отрицательный;

- отсутствие доказательств взаимосвязи уровня экспрессии и ответа на терапию;

- в отличие от HER-2 или PD-L1 для GD2 нет данных, что превышение конкретного порога гарантирует ответ на лечение.

2. Дифференциальный диагноз иммуноопосредованных нежелательных явлений:

- гипертермия на фоне гиперцитокинемии;
- гипотензия и синдромы выброса цитокинов и капилляротоксичности.

В процессе профессионального обмена мнениями выработан ряд рекомендаций и шагов, которые необходимо предпринять в ближайшее время:

1. Рекомендовать переход к формату нерандомизированного многоцентрового открытого исследования с возможностью включения дополнительных терапевтических ветвей и утвердить рабочее название

протокола: FollowTheDIN. В частности, включить в протокол ветвь первичных пациентов ультравысокого риска с положительной GD2-экспрессией в формате монотерапии динутуксимабом бета в пост-/консолидирующей фазе.

2. Создать рабочую группу по разработке научного направления по применению таргетной иммунотерапии у детей с рефрактерными/рецидивирующими формами опухолей.

3. Организовать референс-центры проточной цитофлуориметрии с анализом количественной экспрессии GD2-антигена на опухолевых клетках и лучевых методов исследования по оценке эффективности комплексной химиоиммунотерапии.

4. Опубликовать методические рекомендации по применению динутуксимаба бета в лечении GD2-позитивных опухолей и сопроводительной терапии.

5. Рассмотреть возможность включения в протокол пациентов с другими GD2-позитивными опухолями (ретинобластома, меланома, нефробластома) на основании литературных данных и локальных клинических случаев.

6. Поддержать работу по созданию федерального резерва динутуксимаба бета для оперативного обеспечения пациентов.

7. Дополнить клинические рекомендации, посвященные рефрактерным/рецидивирующим формам сарком мягких тканей, остеосарком и саркомы Юинга, следующими сведениями:

- о предикторе, являющемся показанием к назначению анти-GD2-моноклональных антител (положительная экспрессия);

- о порядке маршрутизации пациентов с GD2-позитивными опухолями, которым требуется терапия анти-GD2-моноклональными антителами;

- о клинических и лабораторных данных, указывающих (определяющих) на подготовленность пациента с GD2-позитивными опухолями к химиоиммунотерапии.

Положения Совета экспертов

1. Проведенный Совет экспертов позволил обсудить широкий спектр актуальных вопросов по терапии рефрактерных/рецидивирующих форм GD2-позитивных сарком мягких тканей и костей и подтвердить обнадеживающие данные по эффективности химиоиммунотерапии в рамках исследования.

2. По итогам Совета участникам предложено подготовить методические рекомендации и статьи для публикации в следующих выпусках «Российского журнала детской гематологии и онкологии».

3. Следующий Совет экспертов планируется провести в ноябре 2025 г.

К 25-летию Детской республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ Республики Бурятия



Гематологическая служба в Республике Бурятия была организована в марте 1968 г., когда согласно приказу Минздрава РСФСР № 356 от 1956 г. был открыт гематологический кабинет в республиканской поликлинике и орга-

низовано 5 гематологических коек в терапевтическом отделении республиканской больницы (позднее количество коек увеличилось до 10), создана лабораторная гематологическая служба. Главным внештатным гематологом Минздрава Республики Бурятия и гематологом поликлиники для приема амбулаторных больных, лаборантом-гематологом назначена В.Г. Намсараева, которая окончила ординатуру по терапии с уклоном по гематологии в Иркутском государственном медицинском институте на кафедре госпитальной терапии под руководством академика К.Р. Седова и гематолога-морфолога к.м.н. А.Л. Воскресенской (в то время не было кафедры гематологии). В 1969 г. В.Г. Намсараева прошла первичную четырехмесячную специализацию по клинической гематологии и трансфузиологии на кафедре гематологии Новосибирского института усовершенствования врачей.

В 1977 г. открыт второй гематологический кабинет в поликлинике Больницы скорой медицинской помощи и организованы 5 коек в терапевтическом отделении. Главным внештатным гематологом Горздрава и гематологом Больницы скорой медицинской помощи назначена Э.Н. Индосова, которая окончила клиническую ординатуру по гематологии с навыками морфолога в Гематологическом научном центре РАМН.

Детское отделение Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (РКБ им. Н.А. Семашко), открытое в 1960 г., было первым и единственным в Республике Бурятия, где оказывалась медицинская помощь детям с заболеваниями крови. В 1966 г. в этом отделении, рассчитанном на 75 коек, по инициативе заведующей Н.С. Сажиневой 5 педиатрических коек были перепрофилированы в детские гематологические койки. Первыми педиатрами, которые работали в отделении и прошли подготовку по специальности «гематология», были Н.Е. Константинова и И.С. Хапкин.

В 1977 г. при активной поддержке главного врача РКБ им. Н.А. Семашко Д.Д. Васюткина в поликлинике впервые был открыт прием врача-педиатра-гематолога. Прием вела врач детского отделения И.Ф. Хусаева, прошедшая подготовку в детском гематологическом отделении Детской городской больницы № 1 г. Ленинграда под руководством врача-



Коллектив детского отделения РКБ им. Н.А. Семашко

гематолога РКБ им. Н.А. Семашко В.Г. Намсараевой на рабочем месте и обучение как морфолог-лаборант.

По приказу Минздрава России от 06.12.1982 «О дополнительных мерах по улучшению специализированной помощи больным с заболеваниями системы крови» был открыт прием детского онколога в ГУЗ «Республиканский онкологический диспансер», 2 взрослые койки были перепрофилированы для лечения детей со злокачественными новообразованиями. Главным детским онкологом Минздрава Республики Бурятия был назначен врач Республиканского онкологического диспансера А.О. Арбошкин.

В 1982 г. И.Ф. Хусаева направлена в клиническую ординатуру в Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови, где прошла подготовку по специальности «педиатрия-гематология» под руководством д.м.н. Н.А. Алексеева. Вернувшись в 1984 г. в Бурятию, она была принята в детское отделение РКБ им. Н.А. Семашко на должность детского гематолога. При ее участии в связи с острой необходимостью в расширении объема медицинской помощи детям Республики Бурятия число гематологических коек в детском отделении было увеличено до 10 в 1984 г. и доведено до 15 к 1993 г. Таким образом, обеспеченность гематологическими койками в 1993 г. составила 0,43 на 10 тыс. детского населения, что позволило удовлетворить потребность детей в специализированной стационарной помощи. Прием детского гематолога в поликлинике был расширен с 0,25 до 0,5 ставки, а затем и до 1 ставки.

И.Ф. Хусаева много лет являлась главным внештатным детским гематологом Минздрава Республики Бурятия. Она активно внедряла новые методы диагностики и программы лечения заболеваний крови у детей.

С 1988 г. в детском отделении РКБ им. Н.А. Семашко в должности педиатра работала М.М. Урмаева, а затем после первичной специализации по гематологии в Москве переведена на должность гематолога. В дальнейшем она защитила кандидатскую диссертацию и проработала в детском отделении до 2004 г.



Ирина Федоровна Хусаева, врач-гематолог, заведующая детским отделением РКБ им. Н.А. Семашко с 1988 по 2000 г. Заместитель главного врача по лечебной работе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия с 2000 по 2007 г. Заслуженный врач Республики Бурятия

В 1989 г. И.Ф. Хусаева была назначена заведующей детским отделением РКБ им. Н.А. Семашко с совмещением должности гематолога.

В 1991 г. в детское отделение РКБ им. Н.А. Семашко из Кижингинского района Республики Бурятия переведена педиатр Е.Х. Цыденешеева, которая в дальнейшем прошла первичную специализацию в ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» в Москве.

До начала 1990-х годов выживаемость детей с острыми лейкозами в Российской Федерации оставалась низкой и, по данным профессоров И.М. Воронцова и Н.А. Алексева, не превышала 5–19 %. Это было обусловлено отсутствием протоколов лечения с программным подходом к химиотерапии, соответствовавших международным стандартам того времени, и эффективного сопроводительного лечения. Изменение ситуации совпало с преобразованиями в стране, связанными с периодом перестройки, появившейся возможностью международного обмена и контакта с ведущими клиниками Европы и США, специализирующимися на лечении гемобластозов. С этого времени в детской гематологии и онкологии сделан качественный прорыв, связанный со значительным увеличением продолжительности жизни больных и создавший предпосылки к выздоровлению большинства пациентов. Это стало возможным благодаря применению новых технологий лечения детей со злокачественными новообразованиями, в том числе сопроводительной терапии, правильной организации работы онкогематологических отделений и центров.

С 1992 г. в детском отделении РКБ им. Н.А. Семашко гематологи И.Ф. Хусаева и Е.Х. Цыденешеева начали применять протокол BFM-ALL, тогда удалось получить протоколы программы и сопроводительной терапии. В 1990-е годы, когда только внедрялись в практику протоколы лечения пациентов с тяжелыми гематологическими и онкологическими заболеваниями, в связи с непростой обстановкой в стране не хватало необходимых медикаментов, не было условий для полноценного проведения лечения из-за несоответствия требованиям пребывания больных гематологического профиля, особенно со злокачественными заболеваниями крови, высокого риска инфицирования в условиях педиатрического стационара. Тем не менее результаты лечения были ошеломляющими, выживаемость при острых лейкозах начала быстро расти. С 1995 по 2001 г. при стабильном применении протокола BFM-ALL выживаемость выросла до 60 % (за 1986–1995 гг. в группе непрограммного лечения она составляла 9 %, а в группе программного лечения – 36 %). К 2001 г. достигнут уровень выживаемости, характерный для применения программ BFM, – 70 %.

Кроме этого, диагностика и лечение злокачественных новообразований, тяжелых анемий, гемофилии, тромбоцитопении, геморрагических диатезов проводились с использованием новых методов.

1 июня 2000 г. для маленьких пациентов открыла свои двери новая многопрофильная Детская республиканская клиническая больница (Улан-Удэ), на должность заместителя главного врача по лечебной помощи назначена И.Ф. Хусаева. С первого же дня к работе приступили врачи поликлинического отделения, в том числе открыт прием гематолога, который вела Е.Х. Цыденешеева. Стационарное детское отделение с гематологическими койками оставалось на базе РКБ им. Н.А. Семашко, где работали врачи М.М. Урмаева и Н.В. Цыренова.

С 1 августа 2001 г. в Детской республиканской клинической больнице работает гематоонкологический амбуланс на 10 коек, на должность заведующей назначена Е.Х. Цыденешеева. Его открытие и организация работы в соответствии с современными требованиями позволили значительно снизить госпитализацию детей с заболеваниями крови, сократить их пребывание в круглосуточном стационаре, предупредить внутригоспитальное инфицирование, повысить качество жизни, обеспечить активное диспансерное наблюдение и лечение. Наиболее высокий эффект достигнут у детей, страдающих гемофилией и другими коагулопатиями, анемиями, тромбоцитопениями.

В 2001 г. началось активное сотрудничество с гематологами, детскими онкологами ведущих медицинских центров страны: НИИ детской гематологии и онкологии Москвы и Санкт-Петербурга, Российской детской клинической больницы (Москва), с этого времени происходит внедрение современных методов лечения, впервые организована преемственность в лечении пациентов с тяжелыми гематологическими заболеваниями.



Екатерина Хамаевна Цыденешеева, врач-гематолог, детский онколог. Заведующая дневным гематологическим стационаром ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия с 2001 по 2024 г. Заслуженный врач Российской Федерации



Проведение телемедицинской консультации в формате видеоконференцсвязи, 2005 г.

В марте 2003 г. проведен выездной семинар по вопросам нейроонкологии с участием профессоров НИИ детской гематологии Москвы О.Г. Желудковой, А.И. Щербенко, В.М. Чернова.

«Врачи Республики Бурятия самостоятельно перешли на лечение заболеваний крови и опухолевых заболеваний на основе современных программ ведения пациентов, немецких протоколов. Это

чрезвычайно трудное лечение, но дающее хорошие результаты. И они уже есть. Это очень важно, что пациенты могут получать адекватную помощь и быть вылечены, не выезжая за пределы республики. Мы всегда придерживались концепции, что медицина должна развиваться на местах. А врачи Бурятии достаточно талантливые, развивающиеся люди, способные лечить по любой зарубежной программе», — отметил тогда В.М. Чернов в Минздраве Республики Бурятия.

В 2004 г. детское отделение с гематологическими койками РКБ им. Н.А. Семашко было переведено в состав Детской республиканской клинической больницы.

Следующим этапом в становлении детской онкогематологической службы в республике стало открытие отделения детской онкологии на 15 коек в Детской республиканской клинической больнице, которое состоялось 14.07.2009. Заведующей назначена Н.В. Цыренова, которая в 2007 г. защитила кандидатскую диссертацию в ФГУ «Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (Москва). Отделение создавалось по инициативе Н.В. Цыреновой, она руководила организацией планировки, оснащения, занималась комплектованием штата отделения.



Нимаханда Владимировна Цыренова, к.м.н., врач-гематолог, детский онколог. Заведующая отделением детской онкологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия с 2009 по 2024 г. Заслуженный врач Республики Бурятия



Посещение отделения детской онкологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия министром здравоохранения Российской Федерации Вероникой Игоревной Скворцовой, 2016 г.

Н.В. Цыренова, являясь главным внештатным специалистом детским онкологом Минздрава Республики Бурятия, заведующей отделением, постоянно взаимодействуя с первичной педиатрической сетью, используя выездные обучающие семинары с привлечением необходимых специалистов, выступая на педиатрических конференциях с докладами, смогла наладить в регионе раннюю диагностику и маршрутизацию пациентов со злокачественными новообразованиями. Под ее руководством в регионе на постоянной основе налажено тесное взаимодействие с ведущими специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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.

Эффективное взаимодействие позволило Детской республиканской клинической больнице одной

из первых в Сибирском федеральном округе войти в 2009 г. в мультицентровый исследовательский протокол по изучению острого лимфобластного лейкоза у детей «Москва—Берлин». В дальнейшем она вошла в рандомизированные исследования в составе мультицентровых групп по изучению лимфом с регистрацией и лечением первичных лимфом в исследовательских протоколах В-НХЛ-2021, ALCL-2016, EuroNet C1(2), EuroNet-PHL, позволяющих унифицировать подходы к терапии детей с максимальной эффективностью и минимизированной токсичностью, с 2020 г. — ОМЛ-MRD-2018 с проведением аллогенной родственной и неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.



Приезд профессора Александра Исааковича Карацунского, 2010 г.



Приезд профессора Ольги Григорьевны Желудковой, обсуждение пациентов, 2021 г.

В отделении проводится специфическая терапия всех злокачественных новообразований у детей по утвержденным клиническим рекомендациям Минздрава России, единым протоколам, рекомендованным федеральными центрами, без выезда паци-

ентов за пределы региона, с созданием максимально возможных комфортных условий пребывания в отделении как детям, так и ухаживающим за ними родителям. С 2024 г. внедряются и новые современные протоколы паллиативной химиотерапии.

В рандомизированном исследовании по лечению острой лимфобластной лейкемии по протоколу ALL-MB 2015 зарегистрировано 96 детей из Бурятии, выживаемость пациентов в республике составила 85,0 %.

На 01.01.2025 на диспансерном учете у детского онколога в Республике Бурятия состояли 284 ребенка, ежегодно снимаются с диспансерного учета в среднем 28 детей. Ежегодная первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями среди детского населения в Бурятии в период с 2019 по 2024 г. составила 12,6 на 100 тыс. детского населения (показатель в Российской Федерации за 2024 г. — 12,7). Смертность от злокачественных новообразований в республике за аналогичный период — 2,57 на 100 тыс. детского населения (показатель в Российской Федерации за 2024 г. — 5,5).

В настоящее время ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия — многопрофильное стационарное учреждение 3-го уровня, самое крупное государственное медицинское учреждение в Бурятии, где оказывают специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь детям от 0 до 18 лет. В составе больницы имеются консультативно-диагностический центр, дневной стационар на 35 коек и круглосуточный многопрофильный стационар на 595 коек, из них хирургических коек — 167, соматических — 359. Клинических отделений — 25, в том числе отделение детской онкологии и гематологии, вспомогательных — 16. Отделение детской онкологии и гематологии рассчитано на 24 круглосуточных койки и 16 коек дневного стационара.

На сегодняшний день в отделении трудятся 33 человека. Руководит отделением врач-детский онколог, гематолог Л.Б. Гурулева.

Врачи отделения Н.Ч. Базарсадуева, М.Т. Ексова, В.С. Лубсанова, Н.В. Орлова, С.Е. Цыреторова прошли первичную подготовку на центральных базах.

Старшая медицинская сестра — В.В. Стародубцева. Команда медицинских сестер: Д.Д. Банзаракцаева, И.В. Фомина, Б.Ц. Чимитцыренова, Е.Л. Гончикова, Б.Н. Андрианова, Е.В. Гудкова, А.В. Петухова, Н.А. Дахинова, А.И. Токтохоева, Б.Б. Ширабон, Ц.Б. Яковлева, С.В. Самойлова, О.А., Ванчикова, М.С. Зубгаева. Все медицинские сестры на высоком уровне владеют особенностями работы в онкологическом отделении, выполняют высокодозную химиотерапию, иммунотерапию, трансфузии компонентов крови, помогают оказывать медицинскую помощь при urgentных состояниях.

В отделении отлично трудятся младшие медицинские сестры: С.В. Айсуева, Р.А. Биликтуева, С.В. Сергеева, буфетчицы: Л.Д. Ажеева, В.С. Выкина.



Коллектив отделения детской онкологии и гематологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия в настоящее время



Медицинская сестра Б.Ц. Чимитцыренова с маленькой пациенткой отделения

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

30 июня — 1 июля 2025 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Республике Бурятия. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия. В рам-

ках мероприятия ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

XI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2025»

2–5 июля 2025 г. в Санкт-Петербурге проходил XI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2025». В рамках Форума состо-

ялся педиатрический день, который собрал ведущих специалистов в области детской онкологии.

Конференция «Часто встречаемые злокачественные новообразования у детей: лейкозы, нейробластома, опухоли ЦНС. Все ли проблемы решены?»

22–23 августа 2025 г. в Екатеринбурге прошла конференция с международным участием «Часто встречаемые злокачественные новообразования у детей: лейкозы, нейробластома, опухоли ЦНС. Все ли проблемы решены?». Площадка Конференции стала местом для обмена опытом, представления послед-

них научных данных и выработки совместных решений, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения данных заболеваний. В рамках мероприятия с научными докладами выступили ведущие специалисты России и зарубежных стран.

Международный форум «Инновационная онкология»

4–6 сентября 2025 г. в Москве проходил VI Международный форум «Инновационная онкология». В этом году мероприятие было посвящено памяти

академика М.И. Давыдова. В рамках Форума состоялся педиатрический день, который собрал ведущих специалистов в области детской онкологии.

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии, онкологии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста на Северном Кавказе»

10–12 сентября 2025 г. в Ставрополе прошла научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии, онкологии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста на Северном Кавказе», которая собрала ведущих специалистов России и зарубежья. В рамках Конференции с науч-

ными докладами выступили ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений.

V объединенная Школа-семинар «Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология»

11 сентября 2025 г. в Ставрополе в рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии, онкологии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста на Северном Кавказе» прошла V объединенная Школа-семинар «Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология».

В рамках Школы обсуждены актуальные вопросы неонатальной онкологии и терапии нефробластомы с тромбозом нижней полой вены. С научными докладами выступили ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

VIII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни – FOR LIFE»

15–19 сентября 2025 г. в Москве состоялся VIII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни – FOR LIFE», который проходил в гибридном формате. В рамках сессии по детской

онкологии и гематологии были представлены выступления ведущих специалистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

I Конгресс Национального общества трансплантации гемопозитических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (RUSBMT)

18–20 сентября 2025 г. в Санкт-Петербурге состоялся I Конгресс Национального общества трансплантации гемопозитических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (RUSBMT).

Очно в мероприятии участвовали более 850 специалистов, а общее число зарегистрированных участников приблизилось к 1200. В рамках научной программы были представлены 51 научная сессия, 314 устных и 160 постерных докладов, также проведено 22 сателлитных симпозиума.

Особое внимание на Конгрессе было уделено трансплантации гемопозитических стволовых клеток у детей. Также значимая часть программы была посвящена генной и клеточной терапии – от регуляторных аспектов до первых клинических результатов применения академических CAR-T-клеток в российских центрах, что открывает новые горизонты в лечении рефрактерных и рецидивирующих заболеваний у детей.

Награды врачам-детским онкологам-гематологам

Центральная конкурсная комиссия Министерства здравоохранения Российской Федерации подвела итоги главного профессионального конкурса страны. В номинации «Лучший врач-онколог» 2-е место занял Кондратьев Глеб Валентинович, врач-детский онколог, заведующий учебной частью кафедры онкологии,

детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Поздравляем Глеба Валентиновича с заслуженной наградой, желаем дальнейших профессиональных и личных достижений!

Информация для авторов

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными буквами на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

• необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

• все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

• список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

• для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

• при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

• при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

• при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/recover-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

• по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

• авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

• авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

Хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина»

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



Оценка проводится по вовлечению и тяжести поражения
8 органов или участков



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

Клинические проявления хРТПХ³

Диагностические
Достаточно 1 симптома для диагноза



Отличительные
Необходимо 1 симптом + подтверждение (гистология, МСКТ, биохимические маркеры)

Оценка степени тяжести хРТПХ¹

Легкая

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

Умеренная

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

Тяжелая

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

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

1. Lee S. J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2017; 129(1): 30–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>.
2. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389–401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Сковорода Ю. В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23 (2): 158–166.

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

**Достоверное
увеличение
выживаемости
при сепсисе**

**Свыше
360 000
пациентов
уже получили
эффективное
лечение**

**Уникальный
метод
экспресс-
диагностики
эндотоксемии
за 30 минут**

TORAYMYXIN™ EAA™



**колонка
для полимиксиновой
гемоперфузии
+
диагностика эндотоксемии**

Передовые технологии
для диагностики и лечения сепсиса

ООО «Б/Б Медикл»
Тел./факс: +7 (495) 544-3902

**www.bbmed.ru
www.prosepsis.ru**