



Научно-практический журнал  
Российского общества детских онкологов

# Онкопедиатрия

2016 / том 3 / №1





## **ОМК·Участие**

Благотворительный фонд



Благотворительный фонд «ОМК-Участие» активно поддерживает проекты Российского общества детских онкологов и сотрудничает с НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



В 2009-2015 годах фонд закупил медицинское оборудование и расходные материалы, оборудовал три игровые комнаты, поддержал работу единого справочного центра сайта [www.pediatriconcology.ru](http://www.pediatriconcology.ru) под названием «Детская онкология. РФ», издание журнала «Онкопедиатрия», проведение двух съездов детских онкологов России. Ежегодно фонд «ОМК-Участие» проводит в онкоцентре благотворительные акции «С миру по ёлке» и «Дети – детям».



Объем благотворительной помощи, оказанной РОНЦ, составил более 31 миллиона рублей.

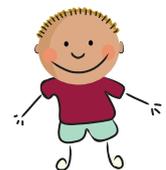


Поддержите благотворительные программы фонда «ОМК-Участие»! Мы будем рады партнерам, готовым к сотрудничеству с Российским обществом детских онкологов.



Сайт фонда: <http://www.omk-uchastie.ru>

Актуальная информация на страницах фонда в Фейсбуке, Контакте и Твиттере, а также на сайте [www.pediatriconcology.ru](http://www.pediatriconcology.ru)



***Спасибо всем, кто вместе с нами  
спешит делать добро!***



## Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г. Выходит раз в три месяца.

### Учредитель

Российское общество детских онкологов

### Главный редактор

Поляков В.Г., д.м.н., проф., академик РАН,  
Главный детский онколог Минздрава России,  
Президент Российского общества детских онкологов

### Заместители главного редактора

Валиев Т.Т., к.м.н.,  
Рыков М.Ю., к.м.н.

### Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Горбунова Т.В., к.м.н.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru  
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

### Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ  
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН  
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.  
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН  
Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент  
Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Валентей Л.В. (Москва), к.м.н.  
Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.  
Горелышев С.К. (Москва), д.м.н., проф.  
Граф Н. (Германия), проф.  
Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.  
Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Исмаил-Заде Р.С. (Минск, Беларусь), д.м.н.  
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.  
Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.  
Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.

Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.  
Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.  
Маякова С.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.  
Моисеенко Е.И. (Москва), д.м.н.  
Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Мошетьева Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Пуанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.  
Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Салтанов А.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.  
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.  
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Сусулёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.  
Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.  
Фечина Л.К. (Екатеринбург), к.м.н.  
Хусейнов З.Х. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н.  
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.  
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD  
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

### Попечительский совет

Председатель Попечительского совета — Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл  
Буйнов Александр Николаевич, народный артист России  
Виторган Эммануил Гедеонович, народный артист России  
Владыкина Олеся Юрьевна, двукратная паралимпийская чемпионка, заслуженный мастер спорта России  
Его Императорское Высочество Государь Наследник Цесаревич и Великий Князь Георгий Михайлович — Председатель Правления Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний  
Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ, президент Олимпийского комитета России  
Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России  
Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого Московского государственного цирка  
Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской Республики  
Карпов Анатолий Евгеньевич, международный гроссмейстер, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин, трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ  
Миронов Евгений Витальевич, народный артист России  
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России  
Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ  
Протоиерей Александр Евгеньевич Ткаченко — Генеральный директор Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний, основатель СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»  
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России  
Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР и России  
Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР, Европы и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги  
Чаплин Всеволод Анатольевич, настоятель московского храма Святого Николая на Трех Горах  
Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель — Объединенная металлургическая компания)

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»  
119991, г. Москва,  
Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1  
Тел./факс: (499) 132-30-43



### Адрес редакции

115478, Москва,  
Каширское ш., д. 24, стр. 15  
oncopediatria@yandex.ru

Журнал «Онкопедиатрия» зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 28 октября 2013 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-55798.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

### Подписные индексы

- в каталоге «Роспечать»: индекс 70837
- в каталоге «Пресса России»: индекс 91878

### Электронная подписка на сайтах:

www.spr-journal.ru  
www.elibrary.ru  
Отпечатано ООО «ХОМОПРИНТ»  
117623, г. Москва, ул. Типографская, д. 10.  
Тел. (499) 553-04-12  
Тираж 2000 экземпляров.

## Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014. The journal is published quarterly.

### Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

### Editor

Polyakov V.G., MD, PhD, prof., academician of RAS, Chief Pediatric Oncologist of Ministry of Health of Russian Federation, President of Russian Society of Pediatric Oncologists

### Deputy editors

Valiev T.T., MD, PhD  
Rykov M.Yu., MD, PhD

### Associate editor

Punanov Yu.A., MD, PhD, prof.

### Executive secretary

Gorbusova T.V.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Publicity Department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru  
Senyukhina A.B., rek1@nczd.ru

### Address of editorial office

Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478  
E-mail: oncopediatria@yandex.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses.

### Editorial council

Aleinkova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMarB (Minsk, Byelorussia)  
Aliev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)  
Baranov A.A., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Baibarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow)  
Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)  
Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Boichenko E.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)  
Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Dolgoplov I.S., MD, PhD (Moscow)  
Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Fechina L.K., MD, PhD (Yekaterinburg)  
Glekov I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Glybochko P.V., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)  
Gorelyshev S.K., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Graf N., prof. (Germany)  
Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Minsk, Belarus Republic)  
Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)  
Khuseinov Z.Kh. MD, PhD (Dushanbe, Republic of Tajikistan)  
Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)  
Koshechkin N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

### Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia  
Chairman of Board of Guardians — His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill  
Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness the Heir, Tsarevich, and Grand Duke George of Russia  
Chaplin V., Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains  
Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)  
Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World, Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League  
Kadyrov R., President of Chechen Republic  
Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation  
Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation  
Mironov E., People's Artist of Russia  
Naryshkin S., Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation  
Rev. Alexander Tkachenko — General Director of «The Imperial Foundation for Cancer Research», The founder of the 1st Hospice for Children in Russia.  
Rozenbaum A., People's Artist of Russia  
Tarasova T., Honoured Trainer of USSR  
Vitorgan E., People's Artist of Russia  
Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports  
Zapashnii A., People's Artist of Russia  
Zapashnii A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus  
Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation, President of Olympic Committee of Russia

Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)  
Kushlinskii N.E., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)  
Matveeva I.I., MD, PhD (Moscow)  
Mayakova S.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)  
Moiseenko E.I., MD, PhD (Moscow)  
Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Moshetova L.K., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Nechushkina I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)  
Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)  
Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Saltanov A.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Sigal S., prof. (Los Angeles, USA)  
Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)  
Solov'ev Yu.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Susuleva N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Tupitsyn N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Turabov I.A., MD, PhD, prof. (Arkhangelsk)  
Ushakova T.L., MD, PhD (Moscow)  
Shiryayev S.V., MD, PhD (Moscow)  
Shields C., MD (Philadelphia, USA)  
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)  
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Yarovoi A.A., MD, PhD (Moscow)

### Publisher

Publishing house "Pediatri"  
Lomonosovskii prospect, 2, bldg. 1,  
Moscow, Russia, 119991  
Tel. /Fax: (499) 132-30-43



The journal "Oncopediatrics" is registered by Federal Inspectorate Service in Sphere of Information Technologies and Mass Communication (Roscomnadzor) on 28, October, 2013.

Registration number PI № FS77-55798.

Editorial staff is not responsible for the content of advertising materials. Reproduction or any other usage of any part of the publication without agreement with editorial staff is out of law and involves amenability in accordance with the laws of Russian Federation

### Subscription indices

- in "Rospechat" catalogue:  
index — 70837
- in "Pressa Rossii" catalogue:  
index — 91878

### Electronic subscription on sites

www.spr-journal.ru  
www.elibrary.ru  
Printed in the printing-office «KHOMOPRINT»  
10, Tipografskaya Str., Moscow, 117623.  
Tel.: +7 (499) 553-04-12  
Number of printed copies: 2,000.

## ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2016 / том 3 / № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

5	<b>ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ</b>
	<b>КОЛОНКА РЕДАКТОРА</b>
7	<b>«ОНКОПЕДИАТРИЯ» В ВАКЕ!</b>
	<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>
	Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, Э.Р. Сенжапова
8	<b>ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ</b>
	Г.М. Волгарева, А.В. Лебедева, В.Г. Поляков
16	<b>ПИГМЕНТНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: В ПОИСКАХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ</b>
	А.Г. Геворгян, Е.В. Морозова, И.В. Казанцев, Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова, Т.В. Юхта, Л.С. Зубаровская, О.Г. Желудкова, Б.В. Афанасьев
24	<b>ВЫСОКОДОЗНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>
	<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>
	М.Ю. Рыков, Т.Х. Мень, Н.А. Григорьева, А.С. Уланова, И.В. Волыхин, И.А. Турабов, В.Г. Поляков
36	<b>ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>
	<b>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ</b>
	Н.И. Петрикова, А.М. Ефременков, Н.А. Сниткин, Р.Б. Трунова, Т.И. Бурлуцкая
42	<b>ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ У РЕБЕНКА</b>
	<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>
	Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова, И.Г. Венчикова, С.И. Минченко, М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков
48	<b>ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</b>
	<b>ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ</b>
54	<b>ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДО В РЕГИОНЫ</b>
	<b>ЮБИЛЕЙ</b>
57	<b>ОТДЕЛЕНИЮ ХИМИОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА — 50!</b>
	<b>НЕКРОЛОГ</b>
60	<b>АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ САЛТАНОВ</b>

# ONCOPEDIATRIA / 2016 / volume 3 / № 1

## CONTENTS

- 5 **OVERVIEW OF FOREIGN JOURNALS**
- EDITOR'S NOTE**
- 7 **ONCOPEDIATRIA WAS INCLUDED IN VAK LIST**
- LITERATURE REVIEW**
- T.T. Valiev, A.S. Levashov, E.R. Senzhapova
- 8 **TARGETED DRUGS IN PEDIATRIC ONCOLOGY**
- G.M. Volgareva, A.V. Lebedeva, V.G. Polyakov
- 16 **PIGMENT CELL SKIN NEOPLASMS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: SEARCHING SKIN MELANOMA DIAGNOSTIC MARKERS**
- A.G. Gevorgyan, E.V. Morozova, I.V. Kazantsev, Y.A. Punanov, S.A. Safonova, T.V. Yukhta, L.S. Zubarovskaya, O.G. Zheludkova, B.V. Afanas'ev
- 24 **HIGH-DOSE MULTI-AGENT CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS**
- ORIGINAL ARTICLES**
- M.Yu. Rykov, T.H. Men, N.A. Grigorieva, A.S. Ulanova, I.V. Volihin, I.A. Turabov, V.G. Polyakov
- 36 **VENOUS ACCESS IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CANCER: RESULTS OF A 10-YEAR MULTICENTER STUDY**
- CLINICAL CASE**
- N.I. Petrikova, A.M. Efremenkov, N.A. Snitkitn, R.B. Trunova, T.I. Burlutsкая
- 42 **DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR IN THE CHILD**
- EXCHANGE OF EXPERIENCE**
- Yu.A. Punanov, S.A. Safonova, I.G. Venchikova, S.I. Minchenko, M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov
- 48 **CLINICAL SYMPTOMS OF ONCOLOGICAL DISEASES AT INCURABLE CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS**
- 54 **VISIT OF RSPO REPRESENTATIVES IN REGIONS**
- ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS**
- 57 **A 50<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF CHEMOTHERAPY AND COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS IN CHILDREN, N.N. PETROV ONCOLOGY RESEARCH INSTITUTE.**
- OBITUARY**
- 60 **ALEKSANDR IOSIFOVICH SALTANOV**

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КИНАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ

(по материалам DuBois SG, Marachelian A, Fox E. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 16)

**К**иназные ингибиторы являются самостоятельным классом таргетных препаратов, а ингибиторы киназы аврора А проходят начальные фазы клинических исследований. Об одном из таких исследований сообщают зарубежные коллеги в работе «Первая фаза клинических исследований эффективности Алисертиба (ингибитора аврора А киназы) вместе иринотеканом и темозоломидом (Темодал) в лечении пациентов с рецидивирующей или резистентной формой нейробластомы: новые пути лечения нейробластомы».

Алисертиб является пероральным ингибитором аврора А киназы (известной также как треониновая протеинкиназа) с продемонстрированной эффективностью в доклинических исследованиях при нейробластоме. Иринотекан и темозоломид применяются для терапии пациентов с поздней стадией нейробластомы. Целью исследования I фазы было определить максимально переносимую дозу Алисертиба при использовании в комбинации с иринотеканом и темозоломидом в группе больных нейробластомой.

В исследование были включены 23 пациента в возрасте от 0 до 30 лет с рецидивирующей или резистентной нейробластомой. Пациенты принимали препарат Алисертиб в дозе 45, 60 и 80 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 7 дней в комбинации с иринотеканом по 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно и темозоломидом по 100 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 5 дней.

## МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

(по материалам Kletzel M, Chou PM, Olszewski M. et al. Expression of Wilms tumor gene in high risk neuroblastoma: complementary marker to tyrosine hydroxylase for detection of minimal residual disease. *Transl Pediatr.* 2015 Jul;4(3):219–25)

**И**зучение цитогенетических и молекулярно-биологических особенностей опухоли позволяет синтезировать не только таргетные препараты, но и оценивать диссеминацию опухоли на более точном уровне, например методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноцитометрии. Одними из первых опухолей у детей, при которых с успехом стали использоваться методы оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), были острые лейкозы. Попытки определения МОБ

Увеличение дозы препарата Алисертиб проводилось согласно методу «3+3». Кроме того, в рамках I фазы клинических исследований проводились фармакокинетический и фармакогеномный анализ.

В ходе анализа эффективности и переносимости Алисертиба увеличение дозы препарата оказалось возможным у 22 больных. Всего было проведено 244 введения препарата. Максимальная переносимая доза составила 60 мг/м<sup>2</sup> с обязательной поддержкой кровотока гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и профилактикой диареи цефалоспорином. Тромбоцитопения и агранулоцитоз различных стадий были отмечены в большинстве случаев (84 и 69%, соответственно). Самыми распространенными побочными эффектами являлись диарея (55%) и тошнота (54%). Общее число ответов на лечение составило 31,8%. Положительный клинический ответ наблюдался у 50% больных, принимавших препарат в максимальной переносимой дозе. Среднее число курсов терапии на одного пациента составило 8 (от 2 до 32). Выживаемость без прогрессирования заболевания за 2 года составила 52,4%. Фармакокинетическое исследование не выявило случаев межлекарственного взаимодействия иринотекана и Алисертиба.

Таким образом, в исследовании было показано, что терапевтическая схема Алисертиб в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в течение 7 дней в сочетании с иринотеканом и темозоломидом возможна при лечении рецидивирующей и резистентной нейробластомы. В результате терапии достигаются положительные ответы, и возможно получение выживаемости без прогрессирования заболевания. В настоящее время проводится II фаза исследования клинической эффективности данной схемы терапии.

активно предпринимаются при нейробластоме, представляющей собой неоднозначную, с клинической точки зрения, опухоль, когда уже на момент диагностики часто определяются метастазы. И именно эта отличительная черта определяет высокую злокачественность нейробластомы, несмотря на интенсивную мультимодальную терапию, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток крови.

В работе «Экспрессия гена опухоли Вильмса у больных нейробластомой группы высокого риска: комплементарный маркер тирозингидроксилазы для определения минимальной остаточной болезни» авторами предпринята попытка определения МОБ при нейробластоме. В одном из более ранних исследований те же ученые убедительно показали, что ген 1 опухоли Вильмса (*WT1*) является суррогатным маркером пролиферации при лейкозе, а в настоящей работе попытались определить

потенциальную связь между *WT1* геном и одним из известных маркеров нейробластомы — тирозингидроксилазой — у пациентов группы высокого риска. Было проведено 141 ПЦР-исследование у 34 пациентов: на этапе диагностики (у 27), во время лечения (у 95), при достижении клинической ремиссии (у 13), во время рецидива (у 6). Количественная ПЦР с обратной транскрипцией была использована для оценки уровня экспрессии гена с использованием специфичных праймеров.

При оценке обоих генов их экспрессии были продемонстрированы в каждой группе наблюда-

емых, но индивидуальная активность генов различалась при сравнении образцов крови пациентов, начиная с этапа диагностики до клинической ремиссии и с этапа диагностики до развития рецидива. Статистически значимое снижение количества копий было получено для *WT1*, в то время как при анализе тирозингидроксилазы достоверных различий не обнаружено. Таким образом, ген *WT1* является показателем клеточной пролиферации при нейробластоме и в связи с этим может быть полезным (вместе с тирозингидроксилазой) маркером для обнаружения МОБ.

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОБЛАСТОМЫ К КАБОЗАНТИНИБУ — НОВОМУ ИНГИБИТОРУ КИНАЗЫ, ПОДАВЛЯЮЩЕМУ ВНЕКЛЕТочНЫЕ СИГНАЛЫ

(по материалам Zhang L, Scorsone K, Woodfield SE, Zage PE. Sensitivity of neuroblastoma to the novel kinase inhibitor cabozantinib is mediated by ERK inhibition. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Nov;76(5):977–87. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407819>)

Персонализация терапии и разработка индивидуальных методов лечения являются приоритетными направлениями развития детской онкологии. Определение индивидуальной чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим агентам позволяет назначить наиболее эффективную схему лечения. Одним из возможных методов оценки индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам является МТТ-тест.

Зарубежные коллеги в своей работе поставили цель определить новые методы лечения детей группы высокого риска с нейробластомой, характеризующейся плохими показателями выживаемости. Было решено на доклинических моделях подтвердить гипотезу о противоопухолевой активности кабозантиниба, реализуемой за счет ингибирования рецепторов сигнальных путей тирозинкиназы при нейробластоме.

В исследовании была определена жизнеспособность клеток нейробластомы после инкубирования с кабозантинибом и в сочетании с 13-цис-ретиноевой кислотой, топотеканом (цитостатический препарат из группы камптотецинов) и темозоломидом, используя МТТ-тесты (используются для оценки цитотоксичности потенциально противоопухолевых соединений). Ингибирование протоонкогена RET (REarranged during Transfection) и внутриклеточных сигнальных путей определяли с

помощью вестерн-блот-анализа клеток, инкубированных и неинкубированных с противоопухолевыми препаратами.

Для изучения противоопухолевой активности кабозантиниба клетки нейробластомы были ортотопически введены мышам с ослабленным иммунитетом. Далее проводились введение кабозантиниба перорально и оценка показателей опухолевого роста с помощью люминесценции *in vivo* и при определении массы опухоли по окончании эксперимента.

Анализ полученных результатов показал, что все линии клеток нейробластомы были чувствительны к ингибитору кабозантиниб, и концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) возросла с 1,6 до 16,2 мкм. Ингибитор кабозантиниб применялся совместно с 13-цис-ретиноевой кислотой и химиотерапевтическими препаратами топотеканом и темозоломидом.

Лечение ингибитором кабозантиниб подавляло фосфорилирование протоонкогена RET во всех клеточных линиях и фосфорилирование внешнерегулируемой киназы в более чувствительных клеточных линиях нейробластомы. У мышей с ксенотрансплантированной злокачественной опухолью лечение ингибитором кабозантиниб значительно подавляло рост опухоли.

В эксперименте убедительно продемонстрировано, что кабозантиниб ингибирует фосфорилирование внешнерегулируемой киназы и протоонкогена RET при нейробластоме. Противоопухолевый эффект был отмечен как в монорежиме, так и в комбинации с 13-цис-ретиноевой кислотой, топотеканом и темозоломидом. Лечение кабозантинибом также оказалось эффективным при исследовании *in vivo*. Таким образом, кабозантиниб представляет собой новый противоопухолевый препарат для лечения нейробластомы, и дополнительные доклинические и клинические исследования являются оправданными.

Подборка подготовлена К.А. Турупаевым

## Уважаемые коллеги, друзья!



Спешим поделиться со всеми радостным событием, которое свершилось 16 февраля 2016 года. Журнал Российского общества детских онкологов «Онкопедиатрия» включен в список журна-

лов, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации!!! Это значимое событие в жизни детских онкологов России, осуществить которое помогли вы — наши авторы и читатели. Важность произошедшего трудно переоценить. Мы бесконечно благодарны каждому из тех, кто публиковал в журнале свои статьи, тем, кто читал издаваемые нами номера журнала. Именно благодаря вам и для вас мы стремились повысить уровень нашего издания.

Два года назад был закрыт журнал «Детская онкология» — первый журнал в России, посвященный диагностике и лечению детей с онко-

логическими заболеваниями. Два года потребовалось, чтобы пришедший ему на смену журнал «Онкопедиатрия» был рекомендован для печати результатов диссертационных работ. Экспертами ВАК, участвующими в формировании списка рецензируемых журналов, проводилась и проводится сложная работа. Мы искренне благодарны этим специалистам за высокую оценку нашей деятельности.

Не сомневаемся, что включение журнала в список ВАК привлечет новых авторов и будет способствовать расширению читательской аудитории. В настоящее время «Онкопедиатрия» представлена в открытом доступе не только на своем сайте, но и в научных электронных библиотеках [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и «КИБЕРЛЕНИНКА», каждой научной статье журнала присваивается уникальный номер DOI. Мы ставим перед собой новые цели и задачи. Это вхождение в международные базы цитирования — Scopus, Pub Med и другие. Мы уверены, что вместе с вами сумеем справиться со всеми трудностями и успешно преодолеть эти рубежи.

С уважением,  
главный редактор журнала «Онкопедиатрия»  
академик РАН, профессор **В.Г. Поляков**

DOI: 10.15690/onco.v3i1.1524

Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, Э.Р. Сенжапова

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Таргетные препараты в детской онкологии

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, цитогенетики и эпигенетики опухолевой клетки позволили не только определить основные молекулярные пути злокачественной трансформации, но и модифицировать их с помощью таргетных препаратов (ТП). По мере расширения наших представлений о молекулярно-биологических основах онкогенеза расширяется спектр мишеней для таргетной терапии, блокирующей ангиогенез, сигнальные пути, потенциально онкогенные белки и ферменты. В настоящее время ТП стали неотъемлемой частью стандартов терапии взрослых больных со злокачественными опухолями.

Роль и место ТП в лечении детей со злокачественными опухолями продолжают изучаться. Проводятся работы, определяющие побочные эффекты ТП у детей, анализируются результаты стандартных химиотерапевтических подходов и протоколов терапии с включением таргетных агентов. В настоящей статье обобщен современный мировой опыт применения ТП в детской онкологии, выделены показания и режимы введения ТП, определены перспективы дальнейших исследований в индивидуализации химиотерапевтического лечения детей со злокачественными новообразованиями на основании молекулярного «портрета» опухоли.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, злокачественные опухоли, дети.

(Для цитирования: Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2016;3(1):8–15. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1524)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные программы химиотерапии позволили получить высокие результаты лечения многих злокачественных опухолей у детей: теперь показа-

тели общей выживаемости превышают 90% даже при поздних стадиях заболевания [1, 2]. Подобные успехи стали возможны благодаря интенсификации режимов лечения, оптимальной комбина-

Т.Т. Valiev, A.S. Levashov, E.R. Senzhapova

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

## Targeted Drugs in Pediatric Oncology

Fundamental studies in molecular biology, immunology, cytogenetics and epigenetics of tumour cell revealed main molecular ways of neoplastic transformation and helped to perform their modification using targeted drugs (TD). With the development of knowledge in molecular and biologic basis of oncogenesis the spectrum of targets have been increased: suppression of angiogenesis, pathways, oncogene proteins, and enzymes. Nowadays TD became an essential part of malignancies therapy standards for adult patients.

Place and role of TD in pediatric oncology are studying. Adverse events are revealing, treatment results of traditional chemotherapy protocols and programs with TD are analyzing. This review summarizes current international experience in targeted therapy, highlights indications and regimens of administration. Future perspectives in individualized chemotherapy based on tumor «molecular portrait» are demonstrated.

**Key words:** targeted therapy, pediatric malignances.

(For citation: Valiev TT, Levashov AS, Senzhapova ER. Targeted Drugs in Pediatric Oncology. Onkopediatria. 2016;3(1):8–15. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1524)

ции цитостатиков и сопроводительной терапии. В настоящее время интенсификация режимов терапии достигла своего максимума, и эскалация доз препаратов сопряжена с выраженными побочными эффектами. В связи с этим дальнейшее совершенствование программ химиотерапии должно включать препараты с новым механизмом действия, что позволит не только повысить эффективность лечения, но и снизить его токсичность.

### ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Интеграция достижений фундаментальной онкологии в клиническую практику позволила создать новый класс цитостатических агентов — таргетных, молекулярно-ориентированных препаратов (ТП) для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Сигнальные пути, ферменты, кластеры дифференцировки, факторы роста клетки, нуклеотиды, эпигенетические события — вот лишь некоторые мишени, где могут проявить свои действия ТП. Следует заметить, что все эти мишени имеются и в нормальной клетке, но при опухолевой трансформации может происходить их гиперэкспрессия или гиперактивация, что и служит основанием для применения молекулярно-ориентированных препаратов [3, 4]. Следовательно, таргетная терапия позволяет влиять не на болезнь в целом, а на наиболее важные для опухоли молекулярно-биологические механизмы.

В настоящее время изучены не только механизмы действия ТП, но и определены дозы и кратность введения, спектр нежелательных и побочных эффектов. Во взрослой онкологии многие ТП вошли в стандарты лечения [5, 6].

Появление новых лекарственных препаратов в детской онкологии — редкое событие, обусловленное меньшей заболеваемостью злокачественными опухолями в детской популяции по сравнению со взрослой, более узким спектром злокачественных опухолей, а также особенностями проведения клинических исследований у детей: необходимость согласия обоих родителей для участия ребенка в клиническом исследовании; невозможность проведения клинического исследования, включающего ветвь, показавшую меньшую эффективность у взрослых; обязательное наличие в структуре клиники, проводящей данное исследование, этического комитета с педиатрической группой и др. — все это ограничивает изучение ТП в детской популяции больных.

Тем не менее ведущие научно-практические группы детских онкологов с целью улучшения результатов лечения разрабатывают протоколы терапии с включением ТП.

### Лечение хронического миелолейкоза

**Иматиниб** (Imatinibum). Одним из первых ТП, совершивших революцию в лечении детей со зло-

качественными опухолями, стал иматиниб мезилат, существенно повысивший результаты лечения при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) и ставший стандартом терапии этого заболевания. В ходе опухолевой трансформации при ХМЛ происходит формирование транслокации  $t(9;22)$ , вовлекающей протоонкоген *ABL*, расположенный на коротком плече хромосомы 9, и гена *BCR* хромосомы 22, в результате образуется химерный ген *BCR-ABL*, который продуцирует белок p210. Иматиниб мезилат блокирует белок с тирозинкиназной активностью p210 при ХМЛ. Мировой опыт применения иматиниба мезилата в лечении ХМЛ у детей небольшой, поскольку заболевание составляет лишь 2–5% случаев лейкозов [7]. Тем не менее применение иматиниба мезилата в хронической фазе ХМЛ позволяет получить полный цитогенетический ответ в течение первых 6 мес терапии у 78,5–91,5% детей, что является хорошим результатом [8, 9].

Транслокация  $t(9;22)$  выявляется не только при ХМЛ, но и при Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) и является фактором неблагоприятного прогноза. Включение иматиниба мезилата в программу химиотерапии пациентов группы высокого риска ОЛЛ позволило получить полную ремиссию у 100% больных, но пятилетняя бессобытийная выживаемость в данной группе больных составила лишь 52–53% [10, 11].

По мере изучения мутаций в гене *BCR-ABL*, развивающихся на фоне терапии иматинибом, было показано, что причиной резистентности к иматинибу может быть феномен опухолевой прогрессии и образование мутаций Y253H, E255K/V, T315I и F359C/V, в отношении которых иматиниб неэффективен [12]. Были созданы ингибиторы тирозинкиназы второго поколения — нилотиниб и дазатиниб [13]. Последний оказался в 325 раз эффективнее иматиниба [14]. Несмотря на большую эффективность тирозинкиназы второго поколения, препаратом первой линии в лечении ХМЛ у детей остается иматиниб [15]. Показаниями к назначению ингибиторов тирозинкиназы второго поколения следует считать резистентность/непереносимость иматиниба и/или обнаружение мутаций *BCR-ABL*, в отношении которых иматиниб неэффективен.

### Лечение неходжкинских лимфом

**Ритуксимаб** (Rituximabum). В лечении неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) кардинальные перемены произошли при включении в схемы полихимиотерапии ритуксимаба — анти-CD20 моноклонального антитела. Мишенью ритуксимаба стал CD20, определяемый в 100% случаев при лимфоме Беркитта, диффузной В-крупноклеточной и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомах. CD20 представляет собой трансмембранный антиген, который участвует в регуляции роста и дифференцировки В-клеток, действуя, как каль-

циевый канал [16]. С учетом экспрессии CD20 при В-НХЛ одним из возможных путей модификации программ химиотерапии стало включение в них ритуксимаба. Механизм действия ритуксимаба обусловлен связыванием компонента C1q комплемента, инициирует комплементопосредованный лизис CD20-позитивных клеток [17]. Второй механизм действия реализуется за счет связывания с Fc-рецепторами макрофагов и NK клеток, обеспечивая антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность [18]. Кроме того, в работах *in vitro* было показано, что ритуксимаб усиливает цитостатический эффект винбластина, флударабина, доксорубина и кортикостероидов [19, 20]. И, наконец, ритуксимаб индуцирует апоптоз за счет повышения концентрации ионов кальция в клетке, активации тирозинкиназ (Lyc и Fyn) и каспазы 3 [21].

В настоящее время в детской онкогематологии отсутствуют рандомизированные исследования, касающиеся применения ритуксимаба при В-НХЛ, не определены кратность и дозы введения препарата (используемая доза 375 мг/м<sup>2</sup> заимствована из программ терапии взрослых больных В-НХЛ), обсуждается место ритуксимаба в режимах поддерживающего лечения. Данная ситуация обусловлена, во-первых, тем, что программы терапии В-НХЛ, применяемые в педиатрической практике, изначально более интенсивные, чем у взрослых, и включение в протокол терапии В-НХЛ ритуксимаба является дополнительной возможностью интенсификации программы лечения; во-вторых, более высокими показателями выживаемости больных В-НХЛ детского возраста по сравнению со взрослыми при проведении стандартной полихимиотерапии; в-третьих, спектр В-НХЛ у детей значительно отличается от такового у взрослых и характеризуется преобладанием агрессивных и высокоагрессивных вариантов, тогда как индолентные лимфомы у детей практически не встречаются.

Во второй фазе клинического исследования, организованного группой BFM (Берлин – Франкфурт – Мюнстер, Германия), было предложено применение ритуксимаба в режиме «терапевтического окна», когда препарат вводился за 5 дней до начала префазы протокола В-NHL-BFM04. В 41,4% случаев был получен ответ на ритуксимаб в виде сокращения размеров опухоли при приемлемом профиле токсичности [22]. В работе E. Bilic и соавт. представлен модифицированный протокол В-NHL-BFM95 с введением ритуксимаба на 5-й день каждого химиотерапевтического блока. Из 7 больных, включенных в исследование, полные ремиссии достигнуты у всех, из них в 6 случаях сохраняются уже более 1 года [23].

В России был разработан протокол В-НХЛ 2004м для больных III–IV стадиями В-НХЛ, основной идеей которого стало снижение дозы метотрексата в связи с выраженными побочными явлениями, отмеченными при его введении в высоких

дозах. Авторы протокола решили дезэскалировать стандартную программу В-NHL-BFM95 путем снижения дозы метотрексата с 5 до 1 г/м<sup>2</sup> в первых двух блоках и добавления ритуксимаба в первые 4 блока терапии больным с 3-й и 4-й прогностической группой риска. В результате, показатели трехлетней общей и бессобытийной выживаемости оказались одинаковыми — 89±4%. Тем не менее число неудач терапии составило 11,5% [24].

С 2007 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦим. Н.Н. Блохина» МЗ РФ терапия при поздних стадиях В-НХЛ проводится по модифицированному протоколу В-NHL-BFM95 с включением ритуксимаба. Модификация заключается в добавлении ритуксимаба в 0-й день каждого блока химиотерапии у больных с 3-й и 4-й прогностической группой риска без снижения дозы метотрексата. Подобный подход позволил повысить результаты лечения крайне неблагоприятной группы больных за счет включения в блокковую программу дополнительного препарата с молекулярно-направленным действием. В результате шестилетняя общая выживаемость составила 95,7±6,8%, рецидивов и первично рефрактерного течения В-НХЛ не отмечено [25].

**Кризотиниб** (Crizotinib). Не только В-НХЛ отличаются специфической мишенью для действия ТП, но и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), характеризующаяся перестройками гена киназы анапластической лимфомы (ALK), который играет ведущую роль в лимфогенезе АККЛ. Отличительной особенностью АККЛ у детей является преобладание ALK-позитивного варианта опухоли (88%). Принимая во внимание данный факт, был создан препарат кризотиниб, относящийся к классу малых молекул мультикиназных ингибиторов. Препарат блокирует онкогенные события, реализуемые через активацию NPM-ALK-позитивного гена: не происходит фосфорилирования сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3), в связи с чем активируются процессы апоптоза через каспазу 3, и опухолевая клетка гибнет [26]. Кризотиниб показал высокую эффективность в лечении взрослых больных с резистентной и рефрактерной формой ALK-позитивной АККЛ: число положительных ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) составило 90,9%, двухлетняя общая выживаемость — 72,7%, двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания — 63,7% [27]. В детской популяции больных проводится активное изучение препарата, определена доза кризотиниба для детей — 280 мг/м<sup>2</sup> 2 раза/сут [28].

**Брентуксимаб ведотин** (Brentuximab Vedotin). В патогенезе АККЛ наряду с активацией ALK большую роль играет CD30, который обнаруживается в 100% случаев АККЛ. Данный маркер активирует опухолевую клетку и индуцирует апоптоз. Анти-CD30 иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин, применяемый в монорежиме, позволил получить полные ремис-

сии у 57% взрослых пациентов с рецидивным/рефрактерным течением АККЛ [29]. Опыт применения брентуксимаба ведотина в лечении детей с рецидивами АККЛ в мировой литературе ограничен описанием нескольких клинических случаев: так, имеются данные о возможности достижения полной ремиссии АККЛ при ее повторном рецидиве, развившемся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [30].

Учитывая одновременную экспрессию на опухолевой клетке *ALK* и *CD30* у больных АККЛ, обсуждается возможность комбинированной терапии кризотинибом и брентуксимабом ведотином [31, 32].

### Лечение лимфомы Ходжкина

Экспрессия *CD30* определяется и при лимфоме Ходжкина (ЛХ), что обуславливает возможность включения брентуксимаба ведотина в лечение больных с рецидивами и рефрактерными формами данной патологии. Международная Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group, COG) при рецидивах ЛХ проводит исследовательский протокол брентуксимаб ведотин + гемцитабин [33].

**Бортезомиб** (Bortezomibum). Не менее важной мишенью для действия ТП являются сигнальные пути в опухолевой клетке, один из них — активация неконтролируемого клеточного роста, индукция ангиогенеза, подавление апоптоза и формирование резистентности к химиопрепаратам (NF-κB), активность которого блокирует ингибитор протеасом бортезомиб [34–36].

Бортезомиб в комбинации с ифосфамидом и винорелбином стали применять при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ. По данным COG, число ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) составило 83% [37]. Еще одной нозологической формой, при резистентном и рефрактерном течении которой предпринимаются попытки применения бортезомиба, стал ОЛЛ [38]. Схема лечения, включающая бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>, винкристин, дексаметазон, доксорубин и PEG-аспарагиназу, хорошо переносится. Число ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) достигает 73%, число полных ремиссий — 67% [39, 40]. Новое поколение ингибиторов протеасом — карфилзомиб и иксазомиб — в настоящее время активно изучается [34].

### Лечение солидных опухолей

Совершенствуются терапевтические подходы с включением ТП у больных солидными опухолями. Как известно, результаты лечения пациентов с первично метастатической остеосаркомой остаются крайне неудовлетворительными, и оптимальная программа лечения до сих пор не определена. В соответствии с результатами исследований COG, Итальянско-скандинавской (Italian and Scandinavian Sarcoma Group, ISS/SSG II) и Европейско-американской группы по изучению сарком (European and American Osteosarcoma

Study Group, EURAMOS), пятилетняя бессобытийная выживаемость не превышает 30% [41–43]. В связи с этим разрабатываются новые подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток и опухолевого микроокружения.

**Сорафениб** (Sorafenib), **эверолимус** (Everolimus). Изучение инновационных терапевтических подходов проводится при метастатическом варианте остеосаркомы, рецидивах и рефрактерном течении заболевания. Одним из ключевых направлений является применение препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназный ингибитор сорафениб, mTOR-ингибитор эверолимус).

С 2008 по 2009 г. Итальянской группой по изучению сарком (Italian Sarcoma Group, ISG) проведена вторая фаза клинических испытаний сорафениба у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Препарат представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, ERK, RET, PDGFRα, PDGFRβ. В исследовании было включено 35 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 14 лет. Частичный ответ был достигнут у 5 (14%) пациентов, стабилизация заболевания — у 12 (34%). Общая частота ответов — 48%. Четырехмесячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% [44, 45].

В 2013 г. ISG опубликованы результаты доклинического исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние обоих препаратов на mTORC1/mTORC2 проявляется в уменьшении экспрессии mTORC1 и в увеличении экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффект [46].

С 2012 по 2013 г. ISG проведено исследование комбинированного применения препаратов сорафениб и эверолимус у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. В исследовании было включено 38 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 18 лет: частичный ответ был достигнут у 4 (10%), стабилизация заболевания — у 20 (53%). Общая частота ответов — 63%. В сравнении с предыдущим исследованием шестимесячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% (17 из 38) [47].

С 2006 по 2010 г. COG проведена первая фаза клинических испытаний по применению сорафениба у детей с рефрактерным течением солидных опухолей и лейкозов. В исследование было включено 65 детей. Установлена максимальная переносимая доза препарата — 150 мг/м<sup>2</sup> для пациентов с лейкозом и 200 мг/м<sup>2</sup> для пациентов с солидными опухолями [48].

В Детском исследовательском госпитале Санкт-Джуда (St.-Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США) был подтвержден эффективный опыт применения сорафениба в комбинации с клофарабинном и цитарабином у детей с рецидивом, рефрактерным течением FLT3-ITD-позитивного острого миелоидного лейкоза в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> (первая фаза клинических испытаний) [49].

Немецкой детской онкологической группой представлены результаты исследования по применению сорафениба в сочетании с цисплатином (80 мг/м<sup>2</sup>)/адриамицином (30 мг/м<sup>2</sup> дважды в день) у детей с гепатоцеллюлярным раком. С 2007 по 2010 г. в исследование включено 12 детей. Проведена первая фаза клинических испытаний сорафениба в комбинации с цисплатином и доксорубицином. Оптимальная доза сорафениба в исследуемом режиме терапии составила 150 мг/м<sup>2</sup> два раза в день. Частичная ремиссия получена у 4 из 7 пациентов, у 2 — стабилизация опухолевого процесса, в 1 случае — прогрессирование [50].

В 2007 г. COG в ходе проведения первой фазы клинических испытаний определила максимальную переносимую дозу эверолимуса у детей с рефрактерным течением солидных опухолей — 5 мг/м<sup>2</sup> в день [51].

**Висмодегиб** (Vismodegib). Повышение результатов лечения опухолей головного мозга является крайне актуальной проблемой в детской онкологии, одним из путей решения которой, возможно, станет использование ТП. В рамках данной группы опухолей требования к ТП расширяются, и становится необходимым не только высокоизбирательное действие на опухолевую клетку, но и высокая проникающая способность через гематоэнцефалический барьер.

В соответствии с молекулярными субгруппами медуллобластомы, выделяемыми на основании биологических характеристик опухоли, особый интерес вызывает применение субгруппспецифической терапии — SMO-ингибитора висмодегиба и ингибитора аврора А киназы алисертиба.

В 2013 г. A. Gajjar и соавт. представили результаты первой фазы исследования опухолей головного мозга у детей (A Pediatric Brain Tumor Consortium Study) с помощью препарата висмодегиб у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением медуллобластомы. Концентрация висмодегиба в спинномозговой жидкости составляет 53% от плазменной концентрации, что позволяет рекомендовать включение висмодегиба в программы лечения медуллобластомы. В ходе второй фазы клинических исследований установлена доза препарата, которая рекомендована для применения — 150 мг/м<sup>2</sup> при площади поверхности тела 0,67–1,32 м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup> при площади поверхности тела 1,33–2,2 м<sup>2</sup> [52].

В протоколе SJMB12 висмодегиб применяется в качестве поддерживающей терапии у пациентов

с SHH-молекулярной подгруппой медуллобластомы [53].

В 2015 г. G.V. Robinson и соавт. представили результаты второй фазы начатого исследования препарата висмодегиб у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением медуллобластомы — RBTC032. В исследование было включено 12 пациентов с медуллобластомой (SHH-молекулярной подгруппой). Результаты оказались неудовлетворительными: частичный ответ был достигнут только у 1 пациента (8,3%) [54].

**Алисертиб** (Alisertib). C. Wetmore и соавт. опубликовали результаты применения препарата алисертиб у 4 пациентов с рефрактерным течением атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли. Препарат назначался в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> один раз в день в течение 7 дней. Курс терапии — 21 день. Были достигнуты полный (у 1) и частичный ответ (у 2), стабилизация заболевания при максимальной продолжительности наблюдения 23 мес (у 1) [55]. Полученные данные могут свидетельствовать о высокой чувствительности опухоли к данному препарату.

Алисертиб в комбинации с иринотеканом и темозоломидом используется в лечении пациентов с рецидивирующей или резистентной формой нейробластомы. Доза алисертиба составляет 60 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно в течение 7 дней, иринотекана — 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, темозоломида — 100 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 5 дней. В связи с частым миелосупрессивным эффектом проводимого лечения обязательным условием проведения химиотерапии является введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и профилактика диареи цефалоспоринами. Тромбоцитопения отмечается в 84% случаев, агранулоцитоз — в 69%. Более чем у половины больных лечение осложняется диареей (55%) и тошнотой (54%). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 52,4% [56].

Но не только положительные эффекты и повышение показателей выживаемости сопровождается опыт применения ТП в детской онкологии. Ряд исследовательских протоколов был закрыт, потому что даже включение ТП не привело к улучшению результатов лечения. Так, эрлотиниб, предложенный для лечения анапластической астроцитомы и глиобластомы, не изменил неудовлетворительных результатов терапии данной группы больных [57]. Попытки применения ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба у детей с впервые выявленными глиомами высокого риска и диффузно растущими опухолями ствола мозга так же не увенчались успехом [58]. Малоэффективным в лечении детей с рецидивами опухолей головного мозга оказался лапатиниб [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение биологических характеристик опухоли и активное применение дости-

жений фундаментальной онкологии определило новый вектор развития химиотерапии в направлении индивидуализации и персонализации лечения больного на основании молекулярно-биологического портрета опухоли. Выделение биологических особенностей злокачественной опухоли позволит подобрать наиболее эффективную комбинацию химиопрепаратов с включением ТП для максимально эффективного лечения. Несмотря на продолжающиеся клинические исследования ТП в детской онкологии, преследующие цель уточнения показаний, доз введения, представленный отечественный и международный опыт использования

ТП в лечении детей со злокачественными опухолями позволяет сделать вывод о том, что таргетная терапия с учетом механизмов действия ТП, режимов введения, непосредственных и отдаленных побочных эффектов становится самостоятельным разделом химиотерапии, дальнейшее развитие которого позволит повысить результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ko JJ, Bernard B, Tran B, et al. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):714–20.
2. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А. и соавт. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(2):175–183.
3. Иммуноterapia. Руководство для врачей под ред. академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Р.И. Атауллаханова. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2012. 669 с.
4. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. Цикл лекций. М.: Династия. 2007. 150 с.
5. Программное лечение заболеваний системы крови. Т. II. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика. 2012. 1052 с.
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина. 2011. 510 с.
7. Лейкозы у детей. Под ред. Г.Л. Менкевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина. 2009. 381 с.
8. Ganta RR, Nasaka S, Gundeti S. Impact of Imatinib Adherence on the Cytogenetic Response in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia — Chronic Phase. *Indian J Pediatr*. 2016 Feb 3. [Epub ahead of print].
9. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol*. 2015;170(3):398–407.
10. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):936–45.
11. Guo Y, Liu T.F, Ruan M, et al. Efficacy and safety of imatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(8):819–24.
12. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426–35.
13. Al-Jafar HA, Al-Mulla A, AlDallal S, et al. Successful nilotinib treatment in a child with chronic myeloid leukemia. *Case Rep Oncol*. 2015;8(1):122–7.
14. Müller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009;114(24):4944–53.
15. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:368–76.
16. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М.: Триада. 2005. 165 с.
17. Курильников А.Я. Мабтера — первые моноклональные антитела в терапии неходжкинских лимфом. *Совр. онкол*. 2002;4(1):25–28.
18. Reff M, Carner C, Chambers K, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435–445.
19. Fanale MA, Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs*. 2007;67(3):333–50.
20. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2007;67:5–14.
21. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Drugs*. 2003;63(8):803–843.
22. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II Window Study on Rituximab in Newly Diagnosed Pediatric Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Burkitt Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3115–3121.

23. Bilic E, Femenic R, Conja J, et al. CD20-positive childhood B-non-Hodgkin lymphoma: morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience. *Coll Antropol.* 2010;34(1):171–175.
24. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиоиммуноterapia больных неходжкинскими лимфомами из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НХЛ 2004м с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ ВФМ 90. *Онкогематол.* 2009;3:4–14.
25. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Попа А.В. и соавт. Результаты лечения лимфомы Беркитта у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(3, Прил.):34.
26. Hamedani FS, Cinar M, Mo Z, et al. Crizotinib (PF-2341066) induces apoptosis due to downregulation of pSTAT3 and BCL-2 family proteins in NPM-ALK(+) anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Res.* 2014;38(4):503–8.
27. Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(2):378.
28. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):472–80.
29. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2190–6.
30. Mikles B, Levine J, Gindin T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(2):85–7.
31. Foyil KV, Bartlett NL. Brentuximab vedotin and crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer J.* 2012;18(5):450–6.
32. Eyre TA, Khan D, Hall GW, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *Eur J Haematol.* 2014;93(6):455–68.
33. Kelly KM, Hodgson D, Appel B, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):972–8.
34. Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, et al. Mechanism of Action of Bortezomib and the New Proteasome Inhibitors on Myeloma Cells and the Bone Microenvironment: Impact on Myeloma-Induced Alterations of Bone Remodeling. *Biomed Res Int.* 2015. P. 1–13.
35. Mitsiades CS, Mitsiades N, Poulaki V, et al. Activation of NF-kappaB and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene.* 2002;21(37):5673–83.
36. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem.* 2002;277(19):16639–47.
37. Horton TM, Drachtman RA, Chen L, et al. A phase 2 study of bortezomib in combination with ifosfamide/vinorelbine in paediatric patients and young adults with refractory/recurrent Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Br J Haematol.* 2015;170(1):118–22.
38. Du XL, Chen Q. Recent advancements of bortezomib in acute lymphocytic leukemia treatment. *Acta Haematol.* 2013;129(4):207–14.
39. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood.* 2012;120(2):285–90.
40. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):254–9.
41. Boye K, Del Prever AB, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of the ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(5):840–5.
42. Ebb D, Holcombe G, Karen M, et al. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination with Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(20): 2245–2551.
43. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(2):407–14.
44. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol.* 2012;23(2):508–16.
45. Mei J, Zhu X, Wang Z, et al. VEGFR, RET, and RAF/MEK/ERK pathway take part in the inhibition of osteosarcoma MG63 cells with sorafenib treatment. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(1):151–6.
46. Pignochino Y, Dell'Aglio C, Basiricò M, et al. The Combination of Sorafenib and Everolimus Abrogates mTORC1 and mTORC2 upregulation in osteosarcoma preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2117–31.
47. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):98–107.
48. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Sorafenib in

- Children with Refractory Solid Tumors or Leukemias: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Report. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(21):6011–6022.
49. Hiroto I, Rubnitz JE, et al. Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Multikinase Inhibitor Sorafenib in Combination With Clofarabine and Cytarabine in Pediatric Relapsed/Refractory Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3293–3300.
  50. Schmid I, Häberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(4):539–44.
  51. Fouladi M, Laningham F, Wu J, et al. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4806–12.
  52. Gajjar A, Stewart CF, Ellison DW, et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6305–12.
  53. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):189–201.
  54. Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2646–54.
  55. Wetmore C, Boyett J, Li S, et al. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol*. 2015;17(6):882–8.
  56. DuBois SG, Marachelian A, Fox E, et al. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 16.
  57. Qaddoumi I, Kocak M, Pai Panandiker AS, et al. Phase II Trial of Erlotinib during and after Radiotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *Front Oncol*. 2014;4:67.
  58. Hummel TR, Salloum R, Drissi R, et al. A pilot study of bevacizumab-based therapy in patients with newly diagnosed high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurooncol*. 2016;127(1):53–61.
  59. Fouladi M, Stewart CF, Blaney SM, et al. A molecular biology and phase II trial of lapatinib in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study. *Journal Neurooncology*. 2013;114(2):173–9.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Валиев Тимур Теймуразович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

**Левашов Андрей Сергеевич**, научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** andreyslevashov@mail.ru

**Сенжапова Эльмира Рифатовна**, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** senzhapova@gmail.com

DOI: 10.15690/onco.v3i1.1525

Г.М. Волгарева, А.В. Лебедева, В.Г. Поляков

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

## Пигментные новообразования кожи у детей и подростков: в поисках диагностических маркеров меланомы кожи

Анализ данных литературы об особенностях меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков проведен с целью поиска диагностических молекулярных маркеров меланомы кожи, развивающейся у пациентов этих возрастных групп, а в случае утвердительного заключения — характеристики потенциального комплекса таких маркеров. Меланома кожи у детей и подростков представляет собою гетерогенную группу опухолей, которые по сравнению с таковой у взрослых больных имеют как некоторые черты сходства, так и ряд существенных отличий. Дифференциальная диагностика между пигментным невусом и меланомой по-прежнему вызывает у специалистов затруднения, которые можно было бы минимизировать с помощью комплекса молекулярных маркеров. При его разработке допускается использовать в качестве исходных, но нуждающихся в верификации, наработки по определению патологии у взрослых больных. В качестве возможных подходов в составе комплекса показателей, предназначенных для дифференциальной диагностики между доброкачественными пигментными новообразованиями и меланомой кожи у детей и подростков, представляется целесообразным проводить детекцию в меланоцитарных новообразованиях кожи нарушений в локусе *INK4a/ARF* и иммуногистохимическое исследование белка *p16<sup>INK4a</sup>*, выявление амплификаций хромосомного участка *11q13* и иммуногистохимическую детекцию циклина *D1* (белка *CCND1*) в клеточных ядрах, а также иммуногистохимическое выявление *HLA I* класса на поверхности клеток пигментных новообразований.

**Ключевые слова:** меланоцит, невус, меланома кожи, маркер, дети.

(Для цитирования: Волгарева Г.М., Лебедева А.В., Поляков В.Г. Пигментные новообразования кожи у детей и подростков: в поисках диагностических маркеров меланомы кожи. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):16–23. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1525)

G.M. Volgareva, A.V. Lebedeva, V.G. Polyakov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

## Pigment Cell Skin Neoplasms in Children and Adolescents: Searching Skin Melanoma Diagnostic Markers

Literature data on peculiarities of melanocytic skin neoplasms in children and adolescents have been analyzed in order to identify the diagnostic markers complex for skin melanoma in these patients, and in case of an affirmative conclusion to characterize the potential complex of such markers. Skin melanoma in children and adolescents is a heterogeneous tumor group which when compared with adult skin melanoma possesses both some features of similarity and a number of essential distinctions. Differential diagnostics between pigment nevus and melanoma remains rather intricate for professionals. These difficulties might be minimized by application of molecular markers. It seems acceptable when designing such a complex to use for the initial groundwork findings done for adult skin melanoma. However these adult melanoma diagnostic markers demand validation for younger patients. As a possible approach to differential diagnostics between nevi and malignant skin melanoma in children it is reasonable to try the following steps: to reveal *INK4a/ARF* locus lesions and to detect the protein *p16<sup>INK4a</sup>* by immunohistochemistry; to check for amplifications in *11q13* chromosomal region as well as to carry out immunohistochemical detection of cyclin *D1* (protein *CCND1*) in cellular nuclei; to reveal *HLA class I* antigens on surfaces of pigment cell neoplasms in immunohistochemical test.

**Key words:** melanocyte, nevus, skin melanoma, marker, children.

(For citation: Volgareva G.M., Lebedeva A.V., Polyakov V.G. Pigment Cell Skin Neoplasms in Children and Adolescents: Searching Skin Melanoma Diagnostic Markers. *Onkopediatria*. 2016;3(1):16–23. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1525)

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидермальные меланоциты — это специализированные клетки кожи, находящиеся у базальной мембраны, которые продуцируют пигмент меланин и обеспечивают, благодаря этому, защитный барьер от ультрафиолетового излучения. Процесс дифференцировки этих клеток подробно изучен на экспериментальных моделях, однако природа меланоцитов человека до настоящего времени не вполне ясна и остается предметом исследований [1]. Распространена точка зрения, согласно которой меланоциты человека возникают из мультипотентных клеток невральное гребня и попадают в кожу в результате миграции. Меланоциты тесно связаны с эпидермальными кератиноцитами, фибробластами дермы, эндотелиальными клетками, а также с клетками, участвующими в развитии воспалительного процесса; эта ассоциация регулирует функциональный гомеостаз меланоцитов и их пролиферацию. Различные изменения в функционировании этих клеток, вызванные внешними или внутренними, в т.ч. генетическими, причинами, могут послужить стимулом к возникновению пигментного невуса (родинки). Невусы — это биологически стабильные доброкачественные новообразования, которые принято рассматривать в качестве факультативных предшественников меланомы кожи (МК) [2].

В целом, доброкачественные и злокачественные пигментные новообразования кожи весьма разнообразны по времени возникновения в онтогенезе, морфологии, клиническим характеристикам, частоте их обнаружения у представителей разных этнических групп, а также по характерным для каждого типа новообразований генетическим нарушениям [3–5]. Наиболее частым фоном для развития МК являются следующие типы невусов: сложный, пограничный, интрадермальный и голубой; при этом до 70% всех невусов расцениваются как врожденные, а 30% — как приобретенные [6].

Внимание онкологов пигментные новообразования кожи привлекают в первую очередь именно тем, что к их числу относится МК — одна из наиболее злокачественных опухолей человека, возникающая при трансформации меланоцитов. МК характеризуется непредсказуемым течением, часто рецидивирует и метастазирует лимфогенным и гематогенным путем практически во все органы.

К факторам риска развития МК у детей относят семейный синдром атипичных множественных невусов, пигментную ксеродерму, гигантский врожденный пигментный невус, множественность приобретенных пигментных невусов, атипичные невусы, наличие в семье случаев заболевания меланомой, иммуносупрессию [7, 8]. В частности, при исследовании степени генетической общности между МК и диспластическим невусом (ДН) установлена общность 90% генов подверженности МК и ДН [9]. При обсуждении риска развития МК повышенное внимание уделяется ДН, к которым

относятся эпидермальные и смешанные невусы, превышающие 0,5 см, с неравномерным распределением пигмента по поверхности и нечетким контуром; понятие «диспластический невусный синдром» введено для случаев множественности диспластических невусов [3]. По оценкам некоторых авторов, около 30% МК у детей возникают из гигантского невуса, а еще 20% — из невусов среднего и небольшого размера; вместе с тем точная частота развития МК из невусов некоторых типов до настоящего времени остается предметом дискуссий [7].

Целью настоящей работы является анализ данных литературы об особенностях меланокитарных новообразований кожи у детей и подростков для оценки актуальности поиска диагностических молекулярных маркеров МК в этих возрастных группах, а также, в случае утвердительного заключения, — биологической характеристики потенциального комплекса таких маркеров.

## МЕЛАНОМА КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### Эпидемиология

МК у детей и подростков — весьма редкая патология [7, 10, 11]. Так, в США заболеваемость составляет приблизительно 1–4% всех случаев злокачественных новообразований, но за период с 1973 по 2001 г. статистические показатели в этих возрастных группах увеличились на 46%, а в возрастной группе от 15 до 29 лет МК оказалась наиболее частой солидной опухолью [12].

В России МК у детей и подростков тоже является редким заболеванием. В то время как заболеваемость всеми формами злокачественных опухолей за период 2008–2012 гг. составила 125 на 1 млн детского населения (0–17 лет), стандартизованный показатель заболеваемости МК среди детей и подростков до 17 лет оказался равным 0,8 на 1 млн. Пик заболеваемости МК приходится на подростков 15–17 лет: 2,4 на 1 млн (по сравнению с 0,2 в возрастной группе 0–4 года, 0,6 — среди детей в возрасте от 5 до 9 лет, 0,7 — для детей в возрасте от 10 до 14 лет). Стандартизованный показатель смертности от злокачественных новообразований в возрасте 0–17 лет составил в тот же отрезок времени 40,0 на 1 млн детского населения, тогда как показатель смертности от МК — 0,1 (в возрастной группе 15–17 лет — 0,5) [13]. Вместе с тем, по данным этих исследователей, недоучет заболеваемости детей и подростков в России составляет не менее 20%, а уровень их смертности от злокачественных опухолей в нашей стране более чем на 50% превышает смертность в развитых странах; среди причин высокой смертности авторы выделяют неадекватную диагностику.

Редкость МК у детей может являться причиной снижения бдительности дерматологов и онкологов при ее диагностике. Вместе с тем именно раннее обнаружение МК позволяет провести эффективное хирургическое лечение этого заболевания [6,

11]. Так, стойкое излечение после хирургического удаления первичного очага опухоли на ранних стадиях развития может быть достигнуто у 80–90% больных [6].

### Патогенез

Согласно В.С. Bastian [4], МК у детей и подростков представляет собою гетерогенную группу новообразований, которая включает атипичные спитциодные опухоли; МК, развивающуюся из врожденного невуса, поражающую преимущественно маленьких детей, а также МК, возникающую в постпубертатном периоде и не связанную с кумулятивными повреждениями, вызванными солнечными лучами. Последняя разновидность МК по своим клиническим проявлениям и прогнозу близка к МК у взрослых больных. МК препубертатного возраста может поражать и небелокожих индивидуумов, тогда как МК постпубертатного возраста — это в подавляющем большинстве случаев заболевание белокожих подростков. Не все случаи МК в препубертатном периоде являются спитциодными или возникают из врожденного невуса, что дает автору основание считать, что существуют и другие разновидности детской МК [4].

Обширное исследование, основанное на данных международного регистра меланомы у молодых пациентов, представленных 12 медицинскими учреждениями, и включившее 365 случаев МК, в которых возраст больных варьировал от 1 до 21 года и у которых велись долгосрочные наблюдения (follow-up), провели Averbook и соавт. [12]. Оказалось, что общая десятилетняя выживаемость этих больных статистически достоверно зависела от их возраста: при среднем значении данного показателя 80,6% для всех пациентов в группе больных не старше 10 лет он составил 100%, в группе старше 10, но не более 15 лет — 69,7%, а среди больных старше 15 и до 20 лет включительно — 79,5%. Ранее аналогичную тенденцию выявили S. Paradela и соавт., проведя ретроспективный анализ 137 случаев МК, а также меланомы слизистых оболочек у пациентов в возрасте до 18 лет [14]. Результаты исследования указывают на различия в биологической структуре МК, возникающей у молодых пациентов, относящихся к разным возрастным группам.

Отечественные онкологи неоднократно обращались к теме меланоцитарных новообразований кожи у детей [6, 8, 15, 16], тем не менее систематические эпидемиологические исследования МК у детей и подростков в России не проводились. В единственной работе, целиком посвященной данной проблеме, охватившей период с 1990 по 2009 г., было установлено, что показатель заболеваемости МК среди лиц моложе 20 лет составил 1,99 на 1 млн населения [8]. При невысокой заболеваемости уровень смертности от МК детей и подростков достаточно высок — 0,25 на 1 млн. Значительный рост заболеваемости МК в этой

возрастной группе более чем на 9% в год отмечен в 1990-е гг. Низким по сравнению с развитыми странами Запада является показатель эффективности онкологической помощи детскому населению России при МК: индекс смертности/заболеваемости составляет 12%, тогда как в США, Канаде, Австралии — около 2%. Тенденции к снижению смертности детского населения от МК, которая имеет место в последние годы в некоторых зарубежных странах, в России пока не наблюдается. Обнаружены регионы с 3–5-кратным превышением среднего по России уровня заболеваемости. В качестве ведущей причины относительно высокой смертности детского населения от МК авторы называют позднее выявление и, как следствие, запущенность опухолевого процесса.

### Диагностика

Среди методов диагностики детской и подростковой МК принято выделять клинические, инструментальные и морфологические [6]. Разработаны и успешно используются несколько подходов к неинвазивной диагностике МК — дерматоскопия, сиаскопия (Seascope), конфокальная микроскопия [17].

Важнейшая роль при установлении диагноза МК и определении степени местного распространения процесса принадлежит морфологическому исследованию — цитологическому анализу мазка в случае изъязвления новообразования, а также гистологическому исследованию удаленной опухоли. Однако по-прежнему одной из наиболее сложных проблем в изучении МК у детей, по опыту квалифицированных дерматопатологов, является проведение дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными меланоцитарными новообразованиями. Конкордантность заключений нескольких специалистов при анализе одного и того же новообразования часто оказывается невысокой [18]. Ряд авторов выделяет как представляющие значительные трудности при дифференциальной диагностике невусы Шпиц [19–21]. В обзоре T. Brenn, посвященном возможным причинам гипер- и гиподиагностики МК, приводится перечень характеристик меланоцитарных новообразований, чаще свойственных МК, однако нередко отмечаемых и в невусах, таких как меланоцитарная атипия, незрелость дермы, митотическая активность в дерме, сильная меланиновая пигментация, регрессия дермы и ряд других. Автор указывает типы невусов, которые, по его мнению, часто представляют затруднения для морфолога при диагностике: галоневусы, возвратные, митотически активные, десмопластические, а также голубые невусы. В данной работе подчеркивается, что при возникновении морфологических неясностей необходимо сообщать о них лечащему врачу [5]. Что касается диагностики детской и подростковой МК, то дополнительные затруднения возникают еще и потому,

что около половины новообразований у пациентов этих возрастных групп могут не содержать пигмента [22].

Обоснованным и своевременно сформулированным в ряде работ представляется в этой связи мнение, согласно которому лучшее понимание молекулярно-генетических особенностей МК у детей и подростков позволит выработать маркеры для принятия более точных решений [23, 24].

### ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ранее мы проанализировали данные литературы, касающиеся возможных приемов молекулярно-генетической и биохимической диагностики МК у детей [25]. Анализ показал противоречивость ситуации, сложившейся в этой области.

С одной стороны, биологии МК и потенциальным маркерам для диагностики заболевания, прогноза его течения, подбора индивидуальных приемов терапии, а также для оценки эффективности проведенного лечения посвящены сотни работ. В результате исследований генома, транскриптома и метаболома МК обнаружены многочисленные различия между клетками патологического образования и нормальными меланоцитами, многие из этих различий потенциально, вероятно, можно использовать в онкологической клинике в качестве маркеров.

Характерным примером подобных исследований может служить работа Gould Rothberg и Rimm [26], обобщивших данные почти пятисот статей и предложивших в итоге перечень из ста белков, потенциально пригодных в качестве прогностических маркеров МК, но нуждающихся, по мнению авторов, в дополнительных исследованиях для уточнения их ценности. Следует, однако, заметить, что при многих известных на сегодняшний день молекулярных отличиях клеток МК от нормальных меланоцитов остается неясным, могут ли эти отклонения служить в качестве диагностических маркеров, или они возникают в меланомной клетке на более поздних стадиях прогрессии опухоли.

С другой стороны, работы, посвященные поиску маркеров именно детской и подростковой МК, практически отсутствуют. Имеет место тенденция, понятная ввиду редкости МК в этих возрастных группах, к механическому переносу в область детской и подростковой онкологии находок, сделанных для МК взрослых больных. Рациональной основой для такого переноса является распространенное клише «меланома — она и есть меланома». Вместе с тем очевидные физиологические отличия между лицами из указанных возрастных групп побуждали многих авторов высказывать сомнения в правомерности такого переноса [11, 12, 24, 27]. Приходится, однако, констатировать, что систематический поиск молекулярных маркеров МК у детей и подростков до сих пор не проводился. Поэтому в настоящей работе мы вынужде-

ны в ряде случаев привлекать данные, полученные при изучении МК у взрослых больных.

Проблема изучения развития патологии у детей и подростков осложнена также тем, что разные авторские коллективы, представляя свои результаты, ориентируются на неодинаковые возрастные рамки. Так, в 14 публикациях, посвященных МК у детей, максимальный возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 11 до 20 лет [28].

Известно, что МК, обнаруживаемая у ребенка или подростка, как правило, характеризуется большей толщиной, чем опухоль, выявляемая у взрослого пациента [22]. Данное обстоятельство дополнительно затрудняет сопоставление биологических параметров и клинических особенностей МК у детей с аналогичными характеристиками этой опухоли у взрослых пациентов. Устранить это затруднение попытались Livestro и соавт. [28]. С этой целью каждому больному МК в возрасте до 21 года («случай») они подбирали по 2 взрослых пациента с МК той же толщины, что и у молодого больного («контроль»). Все «случаи» (n=73), а также наблюдаемые в контрольной группе (n=146) проходили лечение в одной медицинской клинике, причем «контроль» к каждому «случаю» получал лечение в один и тот же период времени. Последнее обстоятельство считалось важным, поскольку больные МК, включенные в данное исследование, поступали в клинику на протяжении 30 лет, а тактика диагностики и лечения МК за этот отрезок времени претерпела существенные изменения. Оказалось, что при одинаковой толщине опухоли МК молодого больного достоверно чаще, чем МК взрослого, метастазирует в лимфатические узлы — 17,8 и 9,6%, соответственно. Вместе с тем показатели опухолиспецифической десятилетней выживаемости «случаев» и «контролей» статистически не различались — 89,4 и 79,3%, соответственно. Авторы пришли к заключению, что МК у молодых и взрослых больных имеет как принципиальные различия, так и характерные черты сходства.

Поиск диагностических маркеров МК, а также подбор эффективных схем медикаментозного лечения больных значительно осложняет тот факт, что меланома — крайне гетерогенная по клеточному составу опухоль, состоящая из субпопуляций клеток с разными молекулярными характеристиками и биологическими фенотипами. Так, Yankovitz и соавт. выявили гетерогенность клеток внутри одного первичного опухолевого узла МК в отношении наличия в них мутации *BRAF<sup>V600E</sup>* (присутствие такой мутации в клетках МК служит основанием для назначения больному определенного таргетного лечения), причем и мутантные клетки, и клетки дикого типа оказались в равной степени способны давать метастазы [29].

С учетом этого по отношению к МК, как указывает ряд авторов, даже в большей степени, чем по отношению к другим злокачественным новообразованиям, необходим комплексный подход как в

диагностике, а именно использование нескольких маркеров, так и при назначении таргетной терапии: применение комплекса химиопрепаратов, нацеленных на разные субпопуляции меланомных клеток [29, 30].

К проблеме высокой гетерогенности клеточного состава МК примыкает вопрос о стволовых клетках данной опухоли. До недавнего времени было принято считать, что на долю этих клеток, способных к самообновлению, а также к инициации гетерогенных клеточных линий, в совокупности образующих опухоль в составе того или иного злокачественного новообразования, включая МК, приходится не более 0,1%, и что именно эта минорная субпопуляция клеток ответственна за развитие резистентности новообразования к химиотерапевтическим препаратам [31]. Крайне неожиданными поэтому оказались результаты Quintana и соавт. [32], показавших, что приблизительно каждая четвертая опухолевая клетка, полученная непосредственно из первичного опухолевого узла или из метастаза от больного МК без какого-либо предварительного отбора, способна образовывать опухоль в эксперименте при прививке мышам с сильным иммунодефицитом, т.е. является туморогенной, и может рассматриваться как стволовая клетка МК. При исследовании 50 различных маркеров исследователи не выявили единого фенотипа у этих опухолеродных клеток, т.е. и сама субпопуляция стволовых клеток МК оказалась гетерогенной [32]. В этой связи авторы высказали мнение, что статус стволовой клетки МК означает не столько обязательную дальнейшую судьбу этой клетки, сколько ее потенциальную способность давать новый опухолевый узел, и что реализация этой способности определяется дополнительными условиями и, в частности, микроокружением этой клетки.

В настоящее время продолжают исследования стволовых клеток МК, отличий этих клеток от стволовых клеток нормальных меланоцитов, поиск специфических маркеров стволовых клеток МК, а также разработки, касающиеся использования характеристик стволовых клеток МК при лечении данной опухоли [33, 34].

В целом, в литературе имеются указания как на сходство между МК у молодых пациентов и у взрослых больных, так и на существенные различия характеристик данной опухоли в разных возрастных группах. О сходстве сообщили Livestro и соавт., выявившие одинаковую выживаемость молодых и взрослых больных МК в случаях, если пациенты имели первичную опухоль равной толщины; те же авторы, однако, выявили достоверно более высокую частоту метастазирования МК у детей и подростков в лимфатические узлы по сравнению с таковой у взрослых больных [28]. Установлено, что общая десятилетняя выживаемость молодых больных МК достоверно колеблется в зависимости от их возраста [12, 14]. Неодинаковая метастатическая активность МК у пациентов разных возраст-

ных групп и разная выживаемость больных МК, являясь интегральными характеристиками опухоли, по-видимому, отражают различия в молекулярном фенотипе меланомы у данных категорий наблюдаемых. Следовательно, маркеры МК взрослых больных могут оказаться недостаточно информативными или неинформативными по отношению к МК у детей и подростков, и специальный поиск диагностических молекулярных маркеров для МК у лиц молодого возраста актуален.

Предлагаем краткую биологическую характеристику возможного комплекса таких маркеров.

### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ ПИГМЕНТНЫМ НЕВУСОМ И МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**

#### **Ген *CDKN2A* и его белковый продукт**

Рассматривая генетическую природу МК, мы убедились, что количество генов, мутации которых в той или иной степени предрасполагают к развитию МК, весьма значительно [25]. Среди них имеются гены как с высокой, так и с низкой пенетрантностью. Несмотря на это, «главным» геном МК остается *CDKN2A*, локализованный в коротком плече хромосомы 9 (9p21); нарушения структуры этого гена обнаруживаются как в наследственной, так и в спорадической МК, по данным некоторых авторов, с частотой до 70% [35]. Белковый продукт этого гена, p16<sup>INK4a</sup>, является ингибитором циклинзависимых киназ CDK 4/6, осуществляющих фосфорилирование белка ретинобластомы pRb и регулирующих таким образом переход клетки из стадии G1 митотического цикла в стадию репликации ДНК. Необычность структуры этого гена заключается в том, что его второй экзон одновременно является одним из экзонов другого гена — *ARF*, белковый продукт которого (p14<sup>ARF</sup>; у мыши — p19<sup>ARF</sup>) выполняет в клетке функцию стабилизации супрессора опухолевого роста p53 [36]. Вместе эти два белка являются стабилизаторами сразу двух супрессоров опухолевого роста — pRb и p53. В результате описания структуры соответствующего хромосомного локуса, обозначаемого как *INK4a/ARF*, стало понятно, почему гомозиготные делеции этого локуса, обнаруживаемые в опухолях многих типов, включая МК, имеют фатальные последствия: в клетке в результате утраты обеих копий сразу двух этих генов нарушаются все функции, подконтрольные и pRb, и p53 — пролиферация, апоптоз, репарация и др. На экспериментальной модели установлено, что оба белковых продукта, кодируемых этой областью хромосомы, p16<sup>INK4a</sup> и p19<sup>ARF</sup>, кооперируют между собой, и что для возникновения МК нужна утрата функций обоих белков [37].

В опытах *in vivo* было показано, что накопление p16<sup>INK4a</sup>, имеющее место по мере старения организма в клетках различных тканей, в т.ч. в некоторых клетках нервной системы, снижает пролифера-

тивные возможности этих тканей, что происходит, по-видимому, за счет истощения пула стволовых клеток [38, 39].

Позднее была описана еще одна, pRb-независимая активность p16<sup>INK4a</sup> как супрессора опухолевого роста: его способность нормализовывать повышенные внутриклеточные концентрации активных форм кислорода, т.е. защищать клетку от канцерогенного внутриклеточного окислительного стресса. Оказалось, что из разных типов клеток именно меланоциты наиболее чувствительны к окислительному стрессу, подконтрольному p16<sup>INK4a</sup> [40]. Получил объяснение тот факт, что при выпадении функции p16<sup>INK4a</sup> чаще возникает именно МК, а не опухоли иных типов.

В свете приведенных выше сведений о биологических функциях p16<sup>INK4a</sup> можно оценить как ожидаемые результаты, полученные V.C. Gray-Schopfer и соавт. при иммуногистохимической детекции данного белка в невусах и МК у взрослых больных [41]. В то время как клетки обычных родинок содержали p16<sup>INK4a</sup> в ядрах и цитоплазме, а в меланоцитах эпителия, прилегающего к невусу, данный ингибитор пролиферации не выявлялся, во всех ДН экспрессия p16<sup>INK4a</sup> оказалась крайне неоднородной: здесь он обнаруживался преимущественно в цитоплазме, но отсутствовал в ядрах (тогда как свою функцию негативного регулятора пролиферации как элемент «пути pRb» он выполняет в ядре). В большинстве клеток МК на стадии радиального роста опухоли p16<sup>INK4a</sup> не выявлялся, и данная тенденция еще усиливалась в опухолях на стадии их вертикального роста.

В целом, совокупность представленных выше данных позволяет рассматривать детекцию нарушений в локусе *INK4a/ARF* и иммуногистохимическое исследование белка p16<sup>INK4a</sup> в меланоцитарных новообразованиях кожи у детей как перспективные подходы для дифференциальной диагностики между невусами и МК.

#### Ген *CCND1* и его белковый продукт

Циклин D1 (*CCND1*), также как и p16<sup>INK4a</sup>, является белком, функционирующим в так называемом регуляторном пути pRb, но в противоположность p16<sup>INK4a</sup> этот белок является не ингибитором, а активатором продвижения клетки из стадии G1 в стадию S митотического цикла. Связываясь с CDK4 или CDK6, он активирует циклинзависимые киназы, которые приобретают способность фосфорилировать белок ретинобластомы pRb. Фосфорилированный pRb перестает ингибировать транскрипционные факторы семейства E2F, в результате чего в клетке начинается репликативный синтез ДНК [42]. Как важный участник регуляции клеточного цикла *CCND1* может играть значительную роль в развитии злокачественных опухолей. Онкоген *CCND1* локализован в длинном плече хромосомы 11 (11q13); экспрессия белка *CCND1* в норме регулируется извне клетки с помощью раз-

нообразных ростовых факторов. Эта регуляция осуществляется через сигнальные каскады Ras-Raf-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR; в ней принимают участие различные цитокины, транскрипционные факторы, белки внеклеточного матрикса. Нарушения, которые затрагивают любую из этих молекул, могут привести к расстройству контроля клеточного цикла.

Амплификация участка хромосомы 11, в котором находится ген *CCND1*, а также повышение клеточного уровня белка *CCND1* были обнаружены во многих опухолях человека, включая МК [43–46]. По данным J. Oba и соавт., по содержанию в клетках белка *CCND1* можно дифференцировать тонкую МК от пигментного невуса [45].

Таким образом, выявление амплификаций хромосомного участка 11q13, где находится ген *CCND1*, а также иммуногистохимическая детекция циклина D1, представляются перспективными подходами для дифференциальной диагностики между пигментными невусами и МК у детей.

#### Антигены главного комплекса гистосовместимости I класса

Молекулы антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (Human Leucocyte Antigens, HLA), экспрессирующиеся на поверхности клеток различных типов, принимают участие как в неспецифических, так и в специфических иммунных реакциях. Нарушения функционирования этих антигенов играют важную роль в процессе ускользания опухоли от иммунологического надзора при прогрессии новообразования. Особенности экспрессии HLA I класса в нормальных меланоцитах, клетках пигментных невусов, а также в МК изучаются на протяжении нескольких десятилетий: известно, что на поверхности опухолевых клеток их экспрессия нередко коррелирует с особенностями клинического течения заболеваний, такими как безрецидивный период, а также выживаемость, а в случае ДН — со степенью выраженности клеточной атипии [47, 48]. Относительно роли HLA I класса в ходе возникновения и развития МК остается ряд неясных и дискуссионных моментов; очевидно, что статус этих антигенов на поверхности клеток МК не является константным, а механизмы ослабления и/или усиления их экспрессии на поверхности опухолевой клетки чрезвычайно разнообразны [47]. Вместе с тем совокупность известных на сегодня фактов позволяет считать целесообразной иммуногистохимическую детекцию этого белка на поверхности клеток пигментного новообразования при разработке комплекса молекулярных маркеров, предназначенного для совершенствования диагностики МК у детей и подростков.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК у детей и подростков представляет собою гетерогенную группу высокозлокачественных новообразований, которые по сравнению с МК у взрослых имеют как некоторые черты сходства, так и

существенные отличия. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении МК у лиц молодого возраста, достигнутый в последнее время, дифференциальная диагностика между пигментным невусом и МК по-прежнему вызывает у специалистов затруднения. Эти трудности, по-видимому, можно было бы минимизировать с помощью комплекса молекулярных маркеров. При разработке этого комплекса представляется допустимым использовать в качестве исходных, но нуждающихся в верификации, наработки, касающиеся маркеров МК у взрослых больных.

Известные на сегодня факты позволяют предложить в качестве возможных подходов в составе такого комплекса, предназначенного для диффе-

ренциальной диагностики между доброкачественными пигментными новообразованиями и МК у детей, детекцию в меланоцитарных новообразованиях кожи нарушений в локусе *INK4a/ARF* и иммуногистохимическое исследование белка p16<sup>INK4a</sup>, выявление амплификаций хромосомного участка 11q13 и иммуногистохимическую детекцию циклина D1 (белка *CCND1*) в клеточных ядрах, а также иммуногистохимическое выявление HLA I класса на поверхности клеток пигментных новообразований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mica Y, Lee G, Chambers SM, Tomishima M, Studer L. *Cell Rep.* 2015;3(4):1140–52.
- Miller AJ, Mihm MC. Jr. *N Engl J Med.* 2006;355(1):51–65.
- Гребенникова О.П., Прилепо В.Н. Меланома. В кн.: Онкология для практикующих врачей. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Товарищество научных издательств КМК, Авторская академия. 2009. С. 548–63.
- Bastian BC. *The annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2014;9:239–71.
- Brenn T. *Histopathology.* 2012; Wiley Online Library.
- Поляков В.Г., Шишков Р.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению меланомы у детей и подростков. Проект Общероссийского союза общественных объединений. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 24 с.
- Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. *Clin Dermatol.* 2009;72(6):529–36.
- Мень Т.Х., Дорошенко М.Б., Алиев М.Д. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2011;2:55–60.
- Харкевич Г.Ю., Казубская Т.П., Агапова Р.К., Мусатов В.К., Трубников В.И., Демидов Л.В., Гарькавцева Р.Ф. *Генетика.* 1995;31(11):1562–65.
- Hamm H, Hoger PH. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(20):347–53.
- Kirkwood JM, Jukic D, Averbuck BJ, Sender LS. *Semin Oncol.* 2009;36(5):419–31.
- Averbuck BJ, Lee SJ, Delman KL, Gow KW, Zager JS, Sondak VK, et al. *Cancer.* 2013;119(22):4012–9.
- Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. *Российский онкологический журнал.* 2015;20(2):43–7.
- Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernandez S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzoq C, Prieto VG. *Cancer.* 2010;116:4334–44.
- Дурнов Л.А., Паршикова С.М., Чернова Н.В. *Педиатрия.* 1983;10:58–61.
- Чернова Н.В., Дурнов Л.А., Лебедев В.И. *Педиатрия.* 1999;3:65–7.
- Малишевская Н.П., Соколова А.В. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;4:46–53.
- Wechsler J, Bastuji-Garin S, Spatz A, Bailly C, Cribier B, Andrac-Meyer L, et al. *Arch Dermatol.* 2002;138:625–628.
- Cesinaro AM, Schirosi L, Bettelli S, Migaldi M, Maiorana A. *Histopathology.* 2010;57:515–27.
- Dummer R, Kerl K, Mihic D, Kamarachev J. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):232–233.
- Mones J, Ackerman AB. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(3):223–38.
- Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, et al. *Pediatrics.* 2005;115:649–54.
- Dummer R, Kerl K, Mihic D, Kamarachev J. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):232–3.
- Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J, Lee S, Liu Z, et al. *J Invest Dermatol.* 2015;135:816–23.
- Волгарева Г.М., Байкова В.Н., Лебедева А.В., Алиев М.Д. *Детская онкология.* 2012;4:3–13.
- Gould Rothberg BE, Rimm DL. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1971–87.
- Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. *Nature Rev Cancer.* 2008;8:288–98.
- Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, Sober AJ, Tanabe KK. *Cancer.* 2007;110:614–24.
- Yankovitz M, Litterman A, Yoon J, Ng E, Shapiro RL, Berman RS, et al. *PLoS One.* 2012;7(1):e29336.
- Somasundaram R, Villanueva J, Herlyn M. *Adv Pharmacol.* 2012;65:335–59.
- Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. *Cancer Res.* 2006;66(19):9339–44.
- Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, Fullen DR, Johnson TM, Morrison SJ. *Nature.* 2008;456(7222):593–8.
- Lang D, Mascarenhas JB, Shea CR. *Clin Dermatol.* 2013;31(2):166–78.
- Schlaak M, Schmidt P, Bangard C, Kurschart P, Mauch C, Abken H. *Oncotarget.* 2012;3(1):22–30.
- Kong Y, Kumar SM, Xu X. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1740–9.

36. Sharpless NE, De Pinho RA. *Curr Opin Gen Dev.* 1999;9:22–30.
37. Sharpless NE, Kannan K, Xu J, Bosenberg MW, Chin L. *Oncogene.* 2003;22:5055–9.
38. Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, Torrice C, Koh A, Bonner-Weir S, Sharpless NE. *Nature.* 2006;443:453–6.
39. Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, He S, Pardal R, Krishnamurthy J, Sharpless NE, Morrison SJ. *Nature.* 2006;443:448–452.
40. Jenkins NC, Liu T, Cassidy P, Leachman SA, Boucher KM, Goodson AG, et al. *Oncogene.* 2011;30:265–74.
41. Gray-Schopfer VC, Cheong SC, Chong H, Chow J, Moss T, Abdel-Malek ZA, et al. *Br J Cancer.* 2006;95:496–505.
42. Lamb J, Ramaswamy S, Ford HL, Contreras B, Martinez RV, Kittrell FS, et al. *Cell.* 2003;114:323–34.
43. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, Brocker EB, Pinkel D. *Cancer Res.* 1998;58:2170–5.
44. Gerami P, Jewell SS, Pouryazdanparast P, Wayne JD, Haghighat Z, Busam KJ, et al. *J Mol Diagn.* 2011;13(3):352–8.
45. Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Farue M. *J Dermatol Sci.* 2011;62(2):116–23.
46. Vizkeleti ., Ecsedi S, Rakosy Z, Orosz A, Lazar V, Emri G, et al. *Tumour Biol.* 2012;33:2189–99.
47. Campoli M, Ferrone S. *Semin Immunopathol.* 2011;33(4):321–34.
48. Carretero R, Wang E, Rodriguez AI, Reinboth J, Ascierto ML, Engle AM, et al. *Int J Cancer.* 2012;131(2):387–95.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Волгарева Галина Михайловна**, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-13-35;

**e-mail:** galina.volgareva@ronc.ru

**Лебедева Анна Витальевна**, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-44-88

DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526

**А.Г. Геворгян<sup>1</sup>, Е.В. Морозова<sup>1</sup>, И.В. Казанцев<sup>1</sup>, Ю.А. Пунанов<sup>1</sup>, С.А. Сафонова<sup>1</sup>,  
Т.В. Юхта<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, О.Г. Желудкова<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Клиника «Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток используется для лечения детей и взрослых с опухолями центральной нервной системы, имеющих различные неблагоприятные факторы риска. В связи с этим миелоаблативную химиотерапию целесообразно применять у пациентов из группы высокого риска после первичного оперативного удаления и стандартной химиотерапии. Успех высокодозной химиотерапии зависит от гистологического варианта опухоли, распространенности заболевания, объема хирургической резекции и химиочувствительности новообразования. В настоящем обзоре мы представляем результаты применения высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при различных гистологических вариантах, а также современные стратегии лечения опухолей центральной нервной системы у детей.

**Ключевые слова:** опухоли центральной нервной системы, дети, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**(Для цитирования:** Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Юхта Т.В., Зубаровская Л.С., Желудкова О.Г., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. *Онкопедиатрия*. 2016; 3(1):24–35. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1526)

## ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) впервые была применена в конце 70-х гг. прошлого века. Исторически детям со злокачественными новообразованиями головного мозга выполнялась хирургическая резекция опухоли с последующей лучевой терапией (ЛТ). Однако тяжелые отдаленные последствия облучения головного мозга у маленьких детей и успехи адъювантной химиотерапии (ХТ) у больных с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) [1] привели к активному внедрению в лечебные протоколы ВДХТ, целью которой является отсрочка или полный отказ от лучевой терапии у детей младшей возрастной группы. Эффективность данного метода сначала была оценена у пациентов с рецидивами опухолей и у детей старшего возраста с первично резистентными к стандартной терапии новообразованиями [2]. При опухолях головного мозга, так же как и

при других злокачественных новообразованиях, основным принципом миелоаблативной химиотерапии является использование алкилирующих агентов, обладающих выраженным дозозависимым эффектом, позволяющим преодолевать химиорезистентность. Кроме того, целью ВДХТ при опухолях головного мозга является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и повышение концентрации противоопухолевых препаратов в спинномозговой жидкости.

Типичный дизайн ВДХТ подразумевает введение миелоаблативных доз химиопрепаратов с последующей ауто-ТГСК у пациентов с остаточной опухолью после стандартного лечения, включающего хирургическую резекцию, лучевую и/или лекарственную терапию. Использование в качестве источника трансплантата стволовых клеток периферической крови вместо клеток непосредственно костного мозга позволило получить большее количество гемопоэтических клеток — предшественников и, соответственно, проводить

несколько последовательных курсов ВДХТ с поддержкой стволовыми клетками после каждого из них (тандемные трансплантации). Данная методика стала использоваться как у пациентов с рецидивом заболевания, так и у детей младшей возрастной группы, в лечении которых невозможно проводить ЛТ из-за тяжелых поздних осложнений. Данные результаты были описаны в исследовании Детской онкологической группы (Children's Cancer Group trials, CCG) 99703 [3].

Многие ранние исследования по применению ВДХТ с ауто-ТГСК основывались на терапии смешанных групп пациентов (взрослых и детей) как с рецидивами опухолей, так и при инициальном лечении. У больных с различными гистологическими вариантами опухолей ЦНС применялись разные химиотерапевтические средства в режимах кондиционирования [4].

В данном обзоре литературы мы представляем современные стратегии ВДХТ с ауто-ТГСК у детей с опухолями ЦНС в зависимости от гистологического варианта новообразования.

#### **ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА**

Эмбриональные опухоли ЦНС — наиболее часто встречаемая группа злокачественных новообразований у детей в возрасте младше 4 лет, зани-

мающая одно из центральных мест в структуре детской онкологической заболеваемости. Кроме медуллобластомы (МБ) другими эмбриональными опухолями ЦНС являются атипичные тератоид-рабдоидные (АТРО) и примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО). Локализация ПНЭО в пинеальной области обозначается как пинеобластома, а в сочетании с ретинобластомой — как трилатеральная ретинобластома. В 30% случаев АТРО может локализоваться вне ЦНС, поражая почки, реже — легкие и/или печень [5, 6].

Дети младшей возрастной группы с опухолями ЦНС имеют высокий риск нейрокогнитивных расстройств после краниоспинального облучения (КСО) [7]. Использование хирургического удаления опухоли и стандартной полихимиотерапии (ПХТ) у таких больных сопровождается крайне высоким риском развития рецидива [8]. Добавление к лечению редуцированных доз краниоспинального облучения также не повышало выживаемости у этих больных [9]. Таким образом, дети в возрасте младше 4 лет с эмбриональными опухолями ЦНС могут иметь более высокие результаты от применения ВДХТ, которая позволяет отложить либо полностью отказаться от КСО. В табл. представлены опубликованные в литературе результаты применения ауто-ТГСК у детей с первично диагностированными эмбриональными опухолями ЦНС.

**A.G. Gevorgyan<sup>1</sup>, E.V. Morozova<sup>1</sup>, I.V. Kazantsev<sup>1</sup>, Y.A. Punanov<sup>1</sup>, S.A. Safonova<sup>1</sup>,  
T.V. Yukhta<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, O.G. Zheludkova<sup>2</sup>, B.V. Afanas'ev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

## **High-Dose Multi-agent Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Central Nervous System Tumors**

*High-dose multi-agent chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is applied in the treatment of children and young adults with brain tumors and different risk factors for poor prognosis. Thereby myeloablative chemotherapy is administered in high-risk patients' group after initial surgery and standard-dose chemotherapy. The success of high-dose chemotherapy depends on the histological type of tumor, extent of disease, extent of surgical resection, and response to prior chemotherapy. This review presents results of myeloablative multi-agent chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in brain tumors of different histologic types and modern strategies in pediatric central nervous system tumors treatment.*

**Key words:** central nervous system tumors, children, high dose multi-agent chemotherapy, autologous stem cell transplantation.

**(For citation:** High-Dose Multi-agent Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Central Nervous System Tumors. *Onkopediatria*. 2016;3(1):24–35. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1526)

**Таблица.** Литературные данные по высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с опухолями центральной нервной системы

Название исследования	Год публикации (исследования)	Руководитель	Диагноз	Число пациентов	Возраст (мес)	Режим кондиционирования	Выживаемость	Токсические смерти (%)	Терапия после ТКМ
Duke Comprehensive Cancer Center	2003 (1991–2000)	Gururangan и соавт.	Пинеобластома первично диагностирована	12 (6 — дети младшего возраста)	48 (3–135)	Циклофосфамид Мелфалан	БРВ 69% (4 выживших)	0	2/4 выживших получили КСО
UCLA, HS I & II	2007 (1991–2002)	Zacharoulis и соавт.	Эпендиммома	29	25 (8–106)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	5-летняя БРВ 12% 5-летняя ОВ 38% (0)	3 (10)	ОВ без ЛТ 8%
Head Start I & II	2008 (1991–2002)	Dhall и соавт.	МБ первично локализованные	21	21 (5–35)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	5-летняя БРВ 52% 5-летняя ОВ 70%	4 (19)	без ЛТ
Head Start II	2004 (1997–2003)	Chi и соавт.	МБ мтс первичные	21	38 (7–119)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	3-летняя БРВ 49% 3-летняя ОВ 60%	0	6 без ЛТ
Head Start I & II	2008 (1991–2002)	Frangusaro и соавт.	сПНЭО первичные	43	37 (2–82)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	5-летняя БРВ 39% 5-летняя ОВ 49%	2 (5)	Неоперабельная локализация имела лучшую ОВ
Head Start I & II	2008 (1991–2002)	Frangusaro и соавт.	ПНЭО ствола первичные	6	36 (2–54)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	2 выживших	0	Без терапии
HIT 2000	2013 (2001–2005)	Friedrich и соавт.	сПНЭО первичные	6	34 (8–43)	I — карбоплатин, этопозид II — тиотепа, циклофосфамид	3 выживших	0	Все выжившие получили ЛТ
Head Start I & II	2008 (1992–2002)	Gardner и соавт.	АТРО первичные	13	36 (4–52)	Цисплатин Этопозид Тиотепа	3-летняя БРВ 23% 3-летняя ОВ 23%	2 (15)	ОВ выше при HS II
Canadian National Retrospective Cohort	2012 (1995–2000)	Lafay-Cousin и соавт.	АТРО первичные	50 (40 — леченых, 18 — ВДХТ)	16,7 (1–187,9)	Цисплатин Этопозид Тиотепа либо 3 цикла Цисплатин Тиотепа	2-летняя ОВ 47,9% при ВДХТ 2-летняя ОВ 27,3% без ВДХТ	0	Все выжившие имели тотальное удаление, 50% выживших были без ЛТ

**Таблица.** Литературные данные по высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с опухолями центральной нервной системы (Окончание)

Название исследования	Год публикации (исследования)	Руководитель	Диагноз	Число пациентов	Возраст (мес)	Режим кондиционирования	Выживаемость	Токсические смерти (%)	Терапия после ТКМ
Single-center cohort	2005 (1997–2002)	Perez-Martinez и соавт.	МБ первичные сПНЭО первичные	5 2	34 (14–48)	Бусульфан+Мелфалан Бусульфан+Мелфалан+Топотекан Бусульфан+Мелфалан+Тиотепа	2-летняя БРВ 71%	0	Без терапии
Single-center cohort	2005 (1995–2002)	Perez-Martinez и соавт.	МБ певичные сПНЭО первичные	9 5	36 (12–168)	Бусульфан+Мелфалан Бусульфан+Мелфалан+Топотекан Бусульфан+Мелфалан+Тиотепа	2-летняя БРВ 57%	2 (14)	Без терапии
Single-center cohort	2007 (1998–2005)	Thorarinsdottir и соавт.	Глиальные МБ ПНЭО Эпендимомы	5 5 4 1	18 (4–38)	3 цикла Цисплатин Тиотепа	2-летняя БРВ 52% 2-летняя ОВ 72%	0	Тотальная резекция — благоприятный фактор
BBSFOP salvage regimen	2007 (1988–2005)	Ridola и соавт.	МБ локальный рецидив	39	31 (8–58)	Бусульфан Тиотепа	5-летняя БРВ 68% 5-летняя ОВ 61%	2 (5), 33% ВОБ	ЛТ на 3чя
SJMB96	2006 (1996–2003)	Gajjar и соавт.	МБ первичные	134 всего 86 — выс. риск 48 — ср. риск	91 (37–242)	Цисплатин Циклофосфамид Винкристин	5-летняя БРВ выс.риск — 70% ср.риск — 83% 5-летняя ОВ выс.риск — 70% ср. риск — 85%	0	КСО

**Примечание.** ТКМ — трансплантация костного мозга, ВДХТ с ауто-ТКСК — высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, ОВ — общая выживаемость, БРВ — безрецидивная выживаемость, ЛТ — лучевая терапия, КСО – краниоспинальное облучение, МБ — медуллобластома, ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль, АТРО — атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, 3чя — задняя черепная ямка.

### Медуллобластома

Первое клиническое исследование (HeadStart I) по лечению эмбриональных опухолей ЦНС у пациентов младше 6 лет с включением ВДХТ было начато в 1991 г. в Америке. Протокол включал пять 21-дневных курсов индукционной ПХТ с использованием винкристина (0,05 мг/кг в нед), цисплатина (3,5 мг/кг в первый день), циклофосфида (65 мг/кг во 2–3-й дни) и этопозид (4 мг/кг во 2–3-й дни) с последующей консолидацией миелоаблативной ВДХТ, включающей карбоплатин с  $AUC=7$  (Area Under Curve) в дни -8, -7, -6, этопозид по 250 мг/м<sup>2</sup>, или 8,3 мг/кг, в дни -5, -4, -3 и тиотепу по 300 мг/м<sup>2</sup>, или 10 мг/кг, в дни -5, -4, -3 с ауто-ТГСК.

Второе исследование HeadStart II — с добавлением в индукционную ПХТ метотрексата в дозе 400 мг/кг в 4-й день — было открыто в 1997 г. и включало пациентов в возрасте до 10 лет. ЛТ использовалась у пациентов, не достигших полного ответа (ПО), либо при рецидиве после индукционной ХТ [10, 11].

У 20 пациентов младше 3 лет с локализованной МБ, включенных в исследование HeadStart I, пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 70% [10]. Этот показатель достигал 86% у пациентов старше 3 лет, получивших ЛТ [12, 13], и только 52% у пациентов, которые не получали ЛТ. Двадцать один пациент в возрасте до 10 лет с метастатической МБ, которые получили лечение по протоколу HeadStart II, имели трехлетнюю ОВ равную 60% [14]. Такую же выживаемость демонстрировали и пациенты старше 10 лет, получившие изначально КСО [15]. Таким образом, было показано, что ВДХТ может успешно применяться у больных младше 3 лет с метастатической МБ, у которых КСО в стандартной дозе приводит к нейрокогнитивным расстройствам [7]. У пациентов с рецидивом МБ после ауто-ТГСК единственным методом «терапии спасения» может быть ЛТ [10].

Французская группа по детской онкологии (The French Society of Pediatric Oncology, SFOP) в 1988 г. предложила проведение ВДХТ у детей в возрасте до 5 лет с локальным рецидивом МБ. В исследовании «Мозг ребенка» (Baby Brain SFOP, BBSFOP) пациенты получали стандартную ПХТ, ВДХТ с бусульфамом в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> (4 дня) и тиотепой по 300 мг/м<sup>2</sup> (3 дня) с ауто-ТГСК и последующей локальной ЛТ на область задней черепной ямки в суммарной очаговой дозе 50–55 Гр на 70-й день после трансплантации. Результаты этого протокола показали высокую пятилетнюю общую (68,8%) и безрецидивную выживаемость (БРВ; 61,5%) у пациентов с локальным рецидивом МБ. Однако авторы отметили высокую частоту осложнений. В частности, несмотря на профилактическое использование урсодезоксихолевой кислоты, веноокклюзионная болезнь печени, связанная с режимом кондиционирования, развилась у 33% пациентов. Двое больных погибли от тяжелых инфекционных осложнений. Итогом этого исследования стало

предложение группы SFOP (в 1996 г.) использовать ВДХТ у всех пациентов с локальным рецидивом МБ [16].

### Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль

АТРО впервые описана в 1978 г. J.B. Beckwith и N.F. Palmer как рабдомиосаркоматозный вариант нефробластомы. Позже появились сообщения о внепочечной локализации этой опухоли, а первый случай поражения ЦНС описан в 1985 г. L.B. Rorke с соавт. назвали эти опухоли АТРО, потому что в них присутствуют рабдоидный, примитивный нейроэпителиальный, эпителиальный и мезенхимальный компоненты [17]. По литературным данным, АТРО встречается у детей младшей возрастной группы, при этом описаны лишь единичные случаи выживших пациентов после использования стандартной ПХТ [18]. По результатам протоколов HeadStart I и II, трехлетняя ОВ пациентов с АТРО составила 23% [11]. Согласно данным Канадского национального ретроспективного когортного исследования (Canadian National Retrospective Cohort), пациенты, получившие ВДХТ с ауто-ТГСК после оперативного лечения, имели статистически достоверно более высокий показатель двухлетней ОВ (48%), чем пациенты только после стандартной ПХТ (27%), ( $p=0,04$ ) или паллиативной терапии (0%). Большинство выживших больных (6 из 9) после ВДХТ не получали ЛТ [8]. Режим кондиционирования канадского протокола включал три последовательных цикла карбоплатина и тиотепы (у 14); 4 пациента получили ВДХТ согласно протоколу HeadStart. Оценка эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК при АТРО в настоящее время продолжена в исследовании международной Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG).

### Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС

Исторически пациенты с супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухолью (сПНЭО) получали лечение по протоколам для МБ, однако результаты лечения их были значительно хуже. A.T. Reddy с колл. [19] представили результаты лечения детей с сПНЭО старше 36 мес, получивших стандартную терапию для МБ, включавшую максимальную хирургическую резекцию, КСО и стандартную поддерживающую ХТ цисплатином, ломустинном и винкристином. Пятилетняя БРВ оказалась равной лишь 37% по сравнению с 80% у пациентов с МБ. По данным исследования HeadStart I и II, пятилетняя БРВ 43 пациентов с сПНЭО, получивших ВДХТ, оказалась примерно такой же — 39%. Несмотря на то, что локализация опухоли не ассоциировалась с плохим прогнозом у детей старшего возраста, получивших первично ЛТ [19], пятилетняя БРВ была значительно лучше по сравнению с пациентами младшего возраста — 48 против 15% у пациентов с пинеобластомой в возрасте младше 4 лет [20].

По данным исследований HeadStart I и II [21], а также других групп [4], описаны лишь единичные наблюдения выживших пациентов с различными ПНЭО без использования ЛТ. Облучение представляется в настоящее время обязательным компонентом лечения ПНЭО, проводимым после операции и ВДХТ с ауто-ТГСК. Тем не менее, учитывая низкие показатели выживаемости, необходимы дальнейшие исследования для увеличения эффективности терапии детей с сПНЭО.

Опухоли ствола головного мозга ассоциированы с критически низким прогнозом. Новообразования, локализованные в области моста, часто расцениваются как глиальные, и лечение проводят без биопсии и гистологической верификации опухоли [22]. В настоящее время с развитием стереотаксических технологий биопсия образований области ствола мозга становится более безопасной [23] и позволяет чаще диагностировать такие редкие опухоли, как ПНЭО ствола головного мозга. Однако лечение данных пациентов пока малоэффективно. В доступной нам литературе удалось найти лишь описание двух случаев ПНЭО ствола головного мозга, которые получили терапию по протоколу HeadStart и наблюдаются в течении 5 лет [20].

На сегодняшний день ВДХТ представляется обязательным методом комбинированного лечения детей с сПНЭО. С целью увеличения эффективности лечения этих редких опухолей и получения достоверных результатов требуется проведение интернациональных кооперированных исследований.

### **ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВОДИМЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ**

Как было упомянуто выше, в связи с тяжелыми нейрокогнитивными осложнениями после КСО у детей младшего возраста [7] ВДХТ с ауто-ТГСК представляется стандартной составляющей лечения пациентов в возрасте младше 4 лет с эмбриональными опухолями ЦНС. Однако эта тактика оспаривается некоторыми исследованиями, проводимыми в настоящее время у детей старше 4 лет (Педиатрическое исследование опухоли головного мозга; Pediatric Brain Tumor Consortium, PBTC) и 10 лет (Head Start), так как выраженность нейрокогнитивных расстройств после лучевой терапии уменьшается с возрастом. Однако возраст, при котором риск тяжелых осложнений ВДХТ меньше, чем при КСО, остается неизвестным.

ВДХТ с ауто-ТГСК сопряжена с накоплением ядовитых веществ и смертностью. Показано, что токсичность нарастает с каждым последующим циклом ВДХТ по сравнению с однократной ауто-ТГСК [24]. Однако предварительный опыт использования трех последовательных высокодозных циклов при сочетании карбоплатина и тиотепы на небольшой когорте больных с эмбриональными опухолями опровергает этот факт: исследования в этом направлении представляются многообещаю-

щими [8, 25]. В настоящее время проходят несколько исследований с оценкой эффективности тройной схемы ВДХТ. Онкологи группы COG завершили набор больных в возрасте до 3 лет с опухолями ЦНС в исследование по определению дозы химиопрепаратов в индукционной химиотерапии при использовании трех последовательных ауто-ТГСК после высоких доз карбоплатина и тиотепы (A 99703). Окончательные результаты лечения ожидаются.

Продолжается совместное исследование COG и RBTC, в котором используется режим 3 циклов ВДХТ. В рандомизированной части этого исследования (ACNS0334) оценивается эффективность высоких доз метотрексата у пациентов с впервые диагностированной МБ и сПНЭО. Задачей нерандомизированного исследования ACNS0333 являлась оценка эффективности добавления метотрексата и локальной ЛТ у пациентов с АТРО. Кроме того, проводится нерандомизированное исследование RBTC026, целью которого является оценка эффективности включения в схемы индукционной и поддерживающей терапии вориностата и ретиноевой кислоты у пациентов с МБ и сПНЭО. Предварительные результаты этих исследований будут опубликованы в ближайшие годы. Ожидается улучшение выживаемости у этой специфической группы больных.

До конца не изученными остаются поздние осложнения химиолучевой терапии у детей младшей возрастной группы, особенно долгосрочные нейрокогнитивные нарушения [26]. Учитывая, что не только ЛТ, но и ВДХТ имеет поздние нейрокогнитивные осложнения у детей с опухолями головного мозга, остается открытым вопрос о сравнительной оценке безопасности ВДХТ с ауто-ТГСК и КСО или облучения ложа опухоли в головном мозге. В настоящее время ясно, что для оценки поздних осложнений недостаточно данных двух-, трех- и даже пятилетнего наблюдения. В связи с этим большее внимание уделяется ряду прогностических факторов, коррелирующих с тяжестью осложнений и исходом заболевания. Продолжается изучение таких факторов, как первичное распространение опухолевого процесса, объем хирургической резекции, используемые цитостатики, объем и дозы ЛТ [27]. Для оценки частоты и степени когнитивных нарушений (снижение памяти, интеллекта, умственной работоспособности, адаптации к повседневной жизни и др.) после перенесенного в детстве лечения по поводу опухоли ЦНС требуются годы и десятилетия [28]. Таким образом, сравнительный анализ нейрокогнитивных расстройств после использования ВДХТ с локальной ЛТ и КСО и накопленный опыт по ауто-ТГСК должны стать одним из современных исследовательских направлений.

### **Медуллобластома у пациентов в возрасте старше 4 лет**

ВДХТ с ауто-ТГСК после хирургического лечения и КСО может быть альтернативным вариантом поддерживающей терапии у пациентов старшей воз-

растной группы с эмбриональными опухолями ЦНС. Эти больные традиционно после операции получали КСО с последующей поддерживающей ХТ, длящейся до 1 года [12]. Ряд исследователей сообщает о высоком уровне ототоксичности и почечных осложнений после использования цисплатина. Одной из стратегий по снижению токсичности, связанной с длительным введением цисплатина, является применение однократно высоких доз поддерживающей ПХТ с использованием стволовых клеток у взрослых пациентов после завершения КСО [13].

В американское исследование, проводимое в Детском исследовательском госпитале Санкт-Джуда (St.-Jude Children's Research Hospital, Мемфис; протокол SJMB96), вошло 134 пациента с МБ в возрасте старше 36 мес, которые получали КСО с последующей непродолжительной поддерживающей терапией, включающей четыре 28-дневных цикла с комбинацией цисплатина, циклофосфида, винкристина и поддержкой аутологичными стволовыми клетками после каждого курса. Пятилетняя ОВ в группе стандартного риска составила 85%, а у больных высокого риска — 70%. Авторы утверждают, что ВДХТ является хорошей альтернативой поддерживающей химиотерапии, а более интенсивный режим ПХТ протокола SJMB96 позволяет снизить суммарную дозу винкристина до 75% и цисплатина до 50%, по сравнению с длительными, но менее интенсивными режимами химиотерапии, и получить одинаковые показатели выживаемости [15].

### Рецидивы медуллобластомы

В лечении рецидивов МБ эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК остается спорной. Интерпретация результатов исследований сложна ввиду различий в критериях включения в протоколы, множества проявлений рецидивов, различий терапии до и после ауто-ТГСК. Надо отметить, что даже в крупных трансплантационных центрах в связи с быстрым прогрессированием болезни при рецидиве и низкой эффективностью противорецидивной терапии лишь очень небольшая часть пациентов этой группы получает ВДХТ [29].

ВДХТ используется у пациентов с рецидивом МБ с целью достижения максимальной редукции опухоли перед ЛТ. Эта стратегия представляется наиболее успешной у маленьких пациентов, не получавших ЛТ до рецидива [16, 29]. Достичь долгосрочной выживаемости у пациентов, которые ранее уже получали КСО, остается затруднительным. Тем не менее у детей с рецидивом МБ проведение ЛТ, включая повторное КСО, ассоциируется с лучшей выживаемостью [30]. В этих случаях практически невозможно оценить эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК отдельно от ЛТ.

### Герминативно-клеточные опухоли ЦНС

Герминативно-клеточные опухоли (ГКО) — редкие новообразования головного мозга, встречаются преимущественно в подростковом воз-

расте и у молодых взрослых. Примерно 20% всех ГКО локализируются в пределах ЦНС, в основном в пинеальной и/или супраселлярной области [31]. Среди ГКО выделяют «чистые» герминомы и негерминомные герминативно-клеточные опухоли (НГКО). Пациенты с «чистой» герминомой имеют очень высокую выживаемость, превышающую 90% при использовании только ЛТ, либо с добавлением платиносодержащих режимов ХТ, которые способствуют редукции дозы облучения. НГКО относительно менее чувствительны к ЛТ, в связи с этим стандартное лечение обязательно включает комбинацию ХТ и ЛТ [32]. Пациенты с ГКО ЦНС не могут быть излечены без ЛТ, использование только лекарственной терапии ассоциировано с более низким показателем БРВ. В третьем международном исследовании герминогенных опухолей ЦНС (Third International CNS Germ Cell Tumor Study) онкологи оценили эффективность химиотерапии у больных с ГКО ЦНС без ЛТ: результаты шестилетней БРВ составили 45,6%. Ими была оценена и группа пациентов, получивших ЛТ в лечении рецидива опухоли: шестилетняя ОВ составила 75,3% [33].

ВДХТ с ауто-ТГСК может быть использована у пациентов с рецидивом ГКО ЦНС после стандартного лечения, включающего облучение, либо в качестве непосредственно противорецидивной терапии, либо с целью консолидации ремиссии после стандартной противорецидивной ХТ. Выживаемость пациентов с рецидивами гермином находится на более высоком уровне в сравнении с таковыми при НГКО. Разработаны режимы высокодозной ХТ для лечения пациентов с рецидивами ГКО. Схемы кондиционирования включают различные комбинации препаратов: карбоплатин, этопозид, циклофосфамид [34]; бусульфан и тиотепа [35]; мелфалан и циклофосфамид [36]; циклофосфамид и карбоплатин [37]. В одном из наиболее крупных исследований представлены результаты лечения 21 пациента с ГКО (9 — с герминомой и 12 — с НГКО) с применением различных тиотепасодержащих высокодозных режимов. Четырехлетняя ОВ у этих пациентов составила 57% [38]. Несмотря на то, что до настоящего времени нет общепринятой оптимальной комбинации режима кондиционирования, ВДХТ с ауто-ТГСК является методом выбора у больных с рецидивами ГКО ЦНС.

### Эпендимомы

Эпендимомы являются третьей по частоте опухолью ЦНС у детей, стандартное лечение которых включает резекцию опухоли и локальную ЛТ. Такое лечение позволяет достичь 75% долгосрочной выживаемости [39]. Незначительное повреждающее действие локальной ЛТ на окружающие ткани имеет минимальные поздние нейрокогнитивные осложнения по сравнению с КСО [7], что позволяет подтвердить метод выбора терапии эпендимомы — локальное облучение даже у детей младшей возрастной группы [39]. В литературе описаны

попытки использования ВДХТ с ауто-ТГСК и у этой категории больных. Так, в рамках обоих протоколов HeadStart I и II 29 детей младшего возраста с впервые диагностированными эпендимомы получали ВДХТ [40]. Данная стратегия не показала значимого превосходства над существующим стандартным лечением [41].

Использование ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах эпендимомы также оказалось неэффективным по сравнению с повторной операцией и ЛТ. В 1996 г. J. Grill с колл. из французской группы представили результаты ВДХТ у 16 больных с рецидивом эпендимомы. В режиме кондиционирования использовали сочетание бусульфана и тиотепы. Авторы описали лишь несколько случаев, когда терапия была эффективна, однако у всех больных проведена повторная операция и ЛТ [42]. В 1998 г. исследователи из группы CCG опубликовали результаты применения ВДХТ с ауто-ТГСК у больных с рецидивом эпендимомы. Режим кондиционирования включал тиотепу, этопозид и карбоплатин. Ни одного случая достижения полного или частичного ответа зарегистрировано не было. Больше половины пациентов (8 из 15) умерли от прогрессирования заболевания, и 5 человек погибли от токсичности терапии. Лишь 1 пациент выжил после лечения повторного рецидива [43].

Основываясь на опубликованных данных, можно отметить, что точных показаний для ВДХТ у пациентов с эпендимомой в литературе не описано. Стандартная ХТ показана пациентам с нерезектабельной опухолью или рецидивом болезни в качестве неоадьювантной терапии перед операцией [44]. Однако роль стандартной ХТ после тотальной резекции образования с облучением ложа опухоли остается спорной и в настоящее время является предметом рандомизированного исследования в рамках протокола COG.

### **Глиомы высокой степени злокачественности**

Глиомы высокой степени злокачественности — самые частые новообразования головного мозга у взрослых. У детей они составляют около 10% всех злокачественных опухолей ЦНС. Ранние педиатрические исследования продемонстрировали, что комбинированная химиолучевая терапия улучшает выживаемость данной категории больных по сравнению с применением только ЛТ [45]. Позднее это было доказано и у взрослых больных [46]. В 1999 г. специалисты CCG опубликовали результаты II фазы пилотного исследования, в котором пациенты с впервые диагностированной глиобластомой (WHO grade IV) получали ВДХТ кармустином, тиотепой и этопозидом с последующей ауто-ТГСК и затем ЛТ. Протокол предусматривал набор 30 пациентов, однако был приостановлен после 11 пациентов ввиду выраженной токсичности терапии, включающей тяжелые легочные, неврологические и

желудочно-кишечные осложнения. Большинство пациентов погибли в связи с прогрессированием заболевания. Двое больных умерли от токсических осложнений терапии и у одного из трех пациентов, показавших долгосрочную выживаемость, развилась вторая опухоль. Данное исследование показало неэффективность ВДХТ у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и неприемлемую токсичность [47]. В современных исследованиях, направленных на улучшение результатов лечения детей со злокачественными глиомами, ВДХТ не применяется, а стандартом является менее токсичная ХТ в сочетании с локальной ЛТ [48]. В настоящих исследованиях изучается эффективность антиангиогенных препаратов, блокирующих белки на эндотелиальных клетках, и других таргетных агентов.

Диффузные глиомы моста головного мозга — это опухоли, не поддающиеся радикальному хирургическому вмешательству ввиду своей локализации, и до сих пор такие пациенты остаются инкурабельными [48]. В 1998 г. специалисты CCG опубликовали результаты кооперированного исследования по применению ВДХТ у пациентов с диффузной глиомой ствола головного мозга. Шестеро пациентов имели первично диагностированную опухоль и 10 — рецидив опухоли или резистентное течение заболевания. Использовались три различных режима кондиционирования: только тиотепу и этопозид, либо с добавлением кармустина или карбоплатины. Описаны две смерти вследствие токсичности терапии, и отдаленные результаты оказались не лучше, чем при стандартной терапии [49]. Настоящие открытые исследования направлены на развитие методов биопсии опухоли и применение новых таргетных препаратов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ВДХТ с ауто-ТГСК имеет высокий риск смерти у детей младшего возраста от осложнений. По данным последних исследований, основной причиной летальных исходов у этих пациентов являются инфекции [10, 11, 20]. Ряд авторов описывают тяжелые случаи развития синдрома острого отторжения трансплантата [50], органной токсичности с недостаточностью печени и легких [16, 47]. В некоторых исследованиях фебрильная нейтропения встречалась практически в 100% случаев [21], а грампозитивная бактериемия отмечалась у большинства пациентов [25]. Однако использование полноценной сопроводительной терапии и лечение в условиях специализированных отделений способно снизить смертность от токсических осложнений [10]. В связи с этим не стоит недооценивать необходимость пребывания пациента в специализированной клинике, имеющей достаточный опыт работы с посттрансплантационными и нейроонкологическими больными, которые нуждаются в постоянном мониторинге витальных функций организма и лабораторных показателей, своевремен-

ном распознавании симптомов инфекционного процесса и других серьезных осложнений, а также адекватном их лечении.

В связи с разнообразием гистологических вариантов опухолей ЦНС у детей вопрос о целесообразности ВДХТ с ауто-ТГСК остается до конца не решенным. В работах 80-х – 90-х гг. исследователи сравнивали эффективность различных препаратов и разных доз цитостатиков, однако были не ясны абсолютные показания к выполнению ВДХТ. Современные же исследования ограничены более узкими критериями включения пациентов в протоколы и направлены на изучение целесообразности ВДХТ с ауто-ТГСК при конкретных гистологических вариантах опухолей головного мозга. Совершенно очевидно стремление современных исследователей к морфологической верификации диагноза до начала терапии. Все это позволяет получить более точные результаты и включить в протоколы ВДХТ такие редкие новообразования, как ПНЭО ствола головного мозга, имеющие заведомо плохой прогноз. Новые исследования расширят показания к иммунной терапии, которая может играть также важную роль в лечении опухолей ЦНС. В настоящее время проходят исследования по применению

Т-клеточной терапии в лечении взрослых пациентов с опухолями головного мозга, и в ближайшем будущем планируются идентичные работы у детей. Клеточные технологии являются многообещающим методом терапии опухолей ЦНС.

ВДХТ с ауто-ТГСК — эффективный метод лечения у определенных групп больных с опухолями ЦНС, в первую очередь у детей младшей возрастной группы с эмбриональными опухолями и у пациентов с рецидивами герминативно-клеточных опухолей. Результативность данной терапии связана со значительным увеличением дозы химиотерапевтических агентов, что в свою очередь дает возможность преодолеть гематоэнцефалический барьер и химиорезистентность опухоли. Целесообразность применения ВДХТ не доказана у больных с эпендимомы и диффузными глиомами ствола головного мозга и остается дискуссионной при глиомах высокой степени злокачественности и рецидивах медуллобластомы после лучевой терапии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2127–36.
2. Finlay JL. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18:S1–S5.
3. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, Cohen BH, Stanley P, Zimmerman RA, Bostrom B, Geyer JR, Harris RE, Sanders J, Yates AJ, Boyett JM, Packer RJ. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors: The Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2495–503.
4. Gururangan S, McLaughlin C, Quinn J, Rich J, Reardon D, Halperin EC, Herndon J, 2nd, Fuchs H, George T, Provenzale J, Watral M, McLendon RE, Friedman A, Friedman HS, Kurtzberg J, Vredenbergh J, Martin PL. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2187–91.
5. Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Горбатов С.В. и соавт. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии.* 2003;2(3):32–9.
6. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A, Couanet D, Laplanche A, Kalifa C, Grill J. Metastatic medulloblastoma in childhood: Chang's Classification Revisited. *Int J Surg Oncol.* 2012. P. 245385.
7. Fouladi M, Gilger E, Kocak M, Wallace D, Buchanan G, Reeves C, Robbins N, Merchant T, Kun LE, Khan R, Gajjar A, Mulhern R. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7152–60.
8. Lafay-Cousin L, Hawkinks C, Carret AS, Johnston D, Zelcer S, Wilson B, Jabado N, Scheinemann K, Eisenstat D, Fryer C, Fleming A, Mpofu C, Larouche V, Strother D, Bouffet E, Huang A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):353–9.
9. Jakacki RI, Feldman H, Jamison C, Boaz JC, Luerssen TG, Timmerman R. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(2):531–6.
10. Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, McCowage GB, Diez B, Allen JC, Gopalan A, Cornelius AS, Termuhlen A, Abromowitch M, Sposto R, Finlay JL. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the «Head Start» I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1169–75.

11. Gardner SL, Asgharzadeh S, Green A, Horn B, McCowage G, Finlay J. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):235–40.
12. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Sposto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4202–8.
13. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *The Lancet Oncol*. 2006;7(10):813–20.
14. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, Knopp EA, Miller DC, Wisoff JH, Weiner HL, Finlay JL. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4881–7.
15. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, Goldwein J, Mehta M, Packer RJ, Tarbell N, Fitz C, Vezina G, Hilden J, Pollack IF. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2648–53.
16. Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, Habrand JL, Sainte-Rose C, Valteau-Couanet D, Kalifa C. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer*. 2007;110(1):156–63.
17. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurooncol*. 1996;85(1):56–65.
18. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Ellison DW, Garre ML, Biassoni V, Grundy RG, Finlay JL, Dhall G, Raquin MA, Grill J. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4961–8.
19. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, Weiss HL, Packer RJ. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer*. 2000;88(9):2189–93.
20. Frangusaro JR, Jubran RF, Allen J, Gardner S, Dunkel IJ, Rosenblum M, Atlas MP, Gonzalez-Gomez I, Miller D, Finlay JL. Brainstem primitive neuroectodermal tumors (bstPNET): results of treatment with intensive induction chemotherapy followed by consolidative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):715–7.
21. Frangusaro J, Finlay J, Sposto R, Ji L, Saly M, Zacharoulis S, Asgharzadeh S, Abromowitch M, Olshefski R, Halpern S, Dubowy R, Comito M, Diez B, Kellie S, Hukin J, Rosenblum M, Dunkel I, Miller DC, Allen J, Gardner S. Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):312–8.
22. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, Pollack IF. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *J Neurooncology*. 2011;13(4):410–6.
23. Roujeau T, Machado G, Granett MR, Miquel C, Puget S, Geoerger B, Grill J, Boddaert N, Di Rocco F, Zerah M, Sainte-Rose C. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *J Neurooncol*. 2007;107(1Suppl):1–4.
24. Panosyan EH, Ikeda AK, Chang VY, Laks DR, Reeb CL, Bowles LV, Lasky JL, 3rd, Moore TB. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell rescue for pediatric brain tumor patients: a single institution experience from UCLA. *J Transplant*. 2011. P. 740673.
25. Thorarinsdottir HK, Rood B, Kamani N, Lafond D, Perez-Albuerne E, Loechelt B, Packer RJ, MacDonald TJ. Outcome for children <4 years of age with malignant central nervous system tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):278–84.
26. Grill J, Kieffer V, Kalifa C. Measuring the neurocognitive side-effects of irradiation in children with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(5):452–6.
27. Hardy KK, Bonner MJ, Willard VW, Watral MA, Gururangan S. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psychooncology*. 2008;17(11):1157–61.
28. Sands SA, Oberg JA, Gardner SL, Whiteley JA, Glade-Bender JL, Finlay JL. Neuropsychological functioning of children treated with intensive chemotherapy followed by myeloablative consolidation chemotherapy and autologous hematopoietic cell rescue for newly diagnosed CNS tumors: an analysis of the Head Start II survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):429–36.
29. Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, Vander-Walde NA, Villablanca J, Jubran R, Erdreich-Epstein A, Marachelian A, Dhall G, Finlay JL. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal

- tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer*. 2009;115(13):2956–63.
30. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH Jr, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiopeta, and etoposide with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neurooncology*. 2010;12(3):297–303.
  31. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, Miyaoka E, Narita Y, Murakami M, Matsuda A, Matsuda T, Sobue T, Palis BE, Dolecek TA, Kruchko C, Engelhard HH, Villano JL. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neurooncology*. 2012;14(9):1194–200.
  32. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *The Oncologist*. 2008;13(67):690–9.
  33. da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, Cavalheiro S, Gardner S, Wisoff J, Kellie S, Parker R, Garvin J, Finlay J. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):377–83.
  34. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1098–105.
  35. Kalifa C, Hartmann O, Demeocq F, Vassal G, Couanet D, Terrier-Lacombe MJ, Valteau D, Brugieres L, Lemerle J. High-dose busulfan and thiopeta with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(4):227–33.
  36. Mahoney DH, Jr, Strother D, Camitta B, Bowen T, Ghim T, Pick T, Wall D, Yu L, Shuster JJ, Friedman H. High-dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: a pilot pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):382–8.
  37. Foreman NK, Schissel D, Le T, Strain J, Fleitz J, Quinones R, Giller R. A study of sequential high dose cyclophosphamide and high dose carboplatin with peripheral stem-cell rescue in resistant or recurrent pediatric brain tumors. *J Neurooncol*. 2005;71(2):181–7.
  38. Modak S, Gardner S, Dunkel IJ, Balmaceda C, Rosenblum MK, Miller DC, Halpern S, Finlay JL. Thiopeta-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1934–43.
  39. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):258–66.
  40. Zacharoulis S, Levy A, Chi SN, Gardner S, Rosenblum M, Miller DC, Dunkel I, Diez B, Spoto R, Ji L, Asgharzadeh S, Hukin J, Belasco J, Dubowy R, Kellie S, Termuhlen A, Finlay J. Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(1):34–40.
  41. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J, Cox T, Chong WK, Campbell RH, Bailey CC, Gattamaneni R, Picton S, Thorpe N, Mallucci C, English MW, Punt JA, Walker DA, Ellison DW, Machin D. Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *The Lancet Oncology*. 2007;8(8):696–705.
  42. Grill J, Kalifa C. High dose chemotherapy for childhood ependymoma. *J Neurooncol*. 1998;40(1):97.
  43. Mason WP, Goldman S, Yates AJ, Boyett J, Li H, Finlay JL. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurooncol*. 1998;37(2):135–43.
  44. Garvin JH, Jr, Selch MT, Holmes E, Berger MS, Finlay JL, Flannery A, Goldwein JW, Packer RJ, Rorke-Adams LB, Shiminski-Maher T, Spoto R, Stanley P, Tannous R, Pollack IF. Children's Oncology Group. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Cancer Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1183–9.
  45. Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, Evans AE, Wara W, Hammond D. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomised trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol*. 1989;7(2):165–77.
  46. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–96.
  47. Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K, Rosenblum M, Yates AJ, Finlay JL. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiopeta, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(2):83–7.
  48. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neurooncology*. 2011;13(3):317–23.

49. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, Rosenblum M, Garvin JH, Jr, Bostrom BC, Goldman S, Sender LS, Gardner SL, Li H, Allen JC, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):222–8.
50. Perez-Martinez A, Lassaletta A, Gonzalez-Vicent M, Sevilla J, Díaz MA, Madero L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol.* 2005;71(1):33–8.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Геворгян Асмик Григоровна**, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (812) 338-62-32,  
**e-mail:** asmikgevorgian@gmail.com

**Казанцев Илья Викторович**, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** ilya\_kazantsev@inbox.ru

**Морозова Елена Владиславовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования (ФПО) ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** dr\_morozova@mail.ru

**Пунанов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный детский онколог Санкт-Петербурга  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** punanovyu55@yandex.ru

**Сафонова Светлана Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный детский онколог Ленинградской области  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** safonovasa@yandex.ru

**Юхта Татьяна Валерьевна**, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** tania.juh@gmail.com

**Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующая отделом детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** zubarovskaya\_ls@mail.ru

**Желудкова Ольга Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, **e-mail:** clelud@mail.ru

**Афанасьев Борис Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **e-mail:** bvafan@gmail.com

DOI: 10.15690/onco.v3i1.1527

М.Ю. Рыков<sup>1, 2, 3</sup>, Т.Х. Мень<sup>1</sup>, Н.А. Григорьева<sup>4</sup>, А.С. Уланова<sup>4</sup>, И.В. Волыхин<sup>4</sup>,  
И.А. Турабов<sup>5</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 6</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, Архангельск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

<sup>6</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования

36

**Введение.** Химиотерапия — основной метод лечения детей с онкологическими заболеваниями. Поскольку внутривенный способ введения химиопрепаратов является основным, длительный венозный доступ представляет одну из важных и актуальных проблем онкопедиатрии. **Материалы и методы.** В анализ вошли 246 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в 2006–2015 гг. было установлено 246 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС). **Результаты.** У 42 (17%) пациентов наблюдались различной степени осложнения и технические трудности при установке ИВПС: непреднамеренная пункция общей сонной артерии при пунктировании внутренней яремной вены — в 16 (6,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта во внутреннюю яремную вену против тока крови — в 21 (8,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта в подключичную вену на стороне пункции — в 12 (4,9%), затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю яремную вену после ее успешной пункции — в 26 (10,6%) случаях. Осложнения при эксплуатации ИВПС были отмечены у 48 (19,5%) пациентов: инфицирование ИВПС — у 17 (6,9%), из них привели к удалению в 5 (29,4%) случаях, тромбирование ИВПС — у 34 (13,8%), истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта — у 2 (0,8%). **Заключение.** Отмеченные в нашем исследовании осложнения (75 наблюдений) не были фатальными, в большинстве случаев были предотвратимы и не привели к нарушению протоколов лечения детей с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем необходимо дальнейшее обучение среднего медицинского персонала, а также врачей с целью распространения предложенных методик в других российских клиниках и снижения количества эксплуатационных осложнений.

**Ключевые слова:** детская онкология, венозный доступ, имплантируемые венозные порт-системы, подключичные катетеры.

**(Для цитирования:** Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Григорьева Н.А., Уланова А.С., Волыхин И.В., Турабов И.А., Поляков В.Г. Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):36–41. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1527)

### ВВЕДЕНИЕ

Поскольку химиотерапия (ХТ) остается основным методом лечения детей с онкологическими заболеваниями, длительный доступ в венозную систему пациентов представляет одну из актуальных проблем онкопедиатрии. Несмотря на это, в Российской

Федерации наиболее часто используются внешние центральные венозные катетеры (ВЦВК)<sup>1</sup>, тогда как имплантируемые венозные порт-системы (ИВПС) применяются крайне ограниченно.

Подробный обзор литературы, а также техника их установки были изложены в предыдущих

1 Системы венозного доступа, дистальный конец которых выходит за пределы тела пациента: подключичные катетеры — катетеры, проводимые в верхнюю полую вену (ВПВ) через подключичную вену; яремные катетеры, когда для доступа в ВПВ используется внутренняя яремная вена; бедренные катетеры, когда для доступа в нижнюю полую вену используется бедренная вена. Прочие ВЦВК, такие как PICC и туннелируемые катетеры Broviac, в РФ практически не используются.

номерах нашего журнала [1–3]. Данная статья представляет собой результаты первого в России мультицентрового исследования, проведенного в 2006–2015 гг. и охватывающего опыт двух клиник. Авторы выражают надежду, что его результаты будут способствовать распространению представленных методик в других клиниках РФ, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенный нами анализ вошли 246 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» в период с 2006 по 2015 г. с целью проведения ХТ было установлено 246 ИВПС (табл.). Средний возраст пациентов составил 6,4 года.

Таблица. Общая характеристика материала

Сравниваемые показатели	Годы										Всего
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Количество установленных ИВПС (НИИ ДОГ/АОДКБ)	1 (0/1)	5 (0/5)	4 (0/4)	6 (0/6)	5 (3/2)	66 (62/4)	69 (53/16)	23 (7/16)	46 (41/5)	21 (20/1)	246 (186/60)
Количество удаленных ИВПС, из них в связи с инфицированием*	0	3	3	5	5	2	8 (1)	9 (2)	33 (1)	23 (1)	91 (5)

Примечание. \* — остальные ИВПС были удалены в связи с окончанием лечения. ИВПС — имплантируемая венозная порт-система.

M.Yu. Rykov<sup>1,2,3</sup>, T.H. Men<sup>1</sup>, N.A. Grigorieva<sup>4</sup>, A.S. Ulanova<sup>4</sup>, I.V. Volihin<sup>4</sup>,  
I.A. Turabov<sup>5</sup>, V.G. Polyakov<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Arkhangelsk Children's Clinical Hospital P.G. Vyzhletsov, Arkhangelsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Venous Access in the Treatment of Children with Cancer: Results of A 10-Year Multicenter Study

**Introduction.** Chemotherapy is the definitive treatment for children with cancer. Intravenous administration is the most common method of chemotherapy, since most chemo drugs are easily absorbed through the blood. Thus a long-term venous access is one of the most important and urgent aims of pediatric oncology. **Materials and methods.** A total of 246 patients aged 2 months to 17 years were included in the analyses. Implanted venous access port systems (IVAPS) implantation was performed in all the patients during the period of 2006-2015. **Results.** We observe the following complications and technical difficulties in 42 (17%) patients: accidental carotid artery puncture during attempted internal jugular vein (IJV) puncture — 16 (6,5%) cases, retrograde positioning of the distal end of the guidewire in the IJV — 21 (8,5%) cases; insertion of guide wire's distal tip into the punctured SV — 12 (4,9%) cases; difficulties during catheter advancement into the IJV after successful puncture — 26 (10,6%) cases. The following complications were detected venous port contamination — 17 cases (6,9%); occlusion of the IVAPS by a clot — 34 cases (13,8%); subcutaneous fat layer thinning above the port chamber — 2 cases (0,8%).

**Conclusion.** Complications reported in our study (75 cases) were not fatal, mostly preventable, and have not led to protocol violations in the treatment of children with cancer. However, it should be highlighted that there is a need in further training of nurses and doctors in order to disseminate the proposed procedures in other clinics of the Russian Federation and reduce the number of operational complications.

**Key words:** pediatric oncology, venous access, implanted venous access port systems, subclavian catheters.

(For citation: Rykov MYu, Men TH, Grigorieva NA, Ulanova AS, Volihin IV, Turabov IA, Polyakov VG. Venous Access in the Treatment of Children with Cancer: Results of A 10-Year Multicenter Study. *Onkopediatria*. 2016;3(1):36–41. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1527)

В НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было установлено 186/246 (75,6%) ИВПС, в ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» — 60/246 (24,4%).

Нозологические формы заболеваний у пациентов распределились следующим образом:

- 1) остеосаркомы — у 94 (38,2%);
- 2) саркомы Юинга — у 42 (17%);
- 3) рабдомиосаркомы — у 21 (8,5%);
- 4) острый лимфобластный лейкоз — у 18 (7,3%);
- 5) неходжкинские лимфомы — у 11 (4,5%);
- 6) опухоли Аскина — у 10 (4%);
- 7) ретинобластомы — у 9 (3,7%);
- 8) синовиальные саркомы — у 6 (2,4%);
- 9) внескелетные саркомы Юинга — у 6 (2,4%);
- 10) медуллобластома — у 5 (2%);
- 11) ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — у 4 (1,6%);
- 12) нефробластома — у 3 (1,2%);
- 13) первично-множественные злокачественные опухоли — у 2 (0,8%);
- 14) хондросаркома — у 2 (0,8%);
- 15) нейробластома — у 2 (0,8%);
- 16) гепатобластома — у 2 (0,8%);
- 17) лимфома Ходжкина — у 1 (0,4%);
- 18) лимфома Беркитта — у 1 (0,4%);
- 19) злокачественная шваннома мягких тканей спины — у 1 (0,4%);
- 20) злокачественная фиброзная гистиоцитома — у 1 (0,4%);
- 21) фибросаркома — у 1 (0,4%);
- 22) лейомиосаркома — у 1 (0,4%);
- 23) рак яичника — у 1 (0,4%);
- 24) атипичная тератоид-рабдоидная опухоль мозжечка — у 1 (0,4%);
- 25) диссеминированная десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль — у 1 (0,4%).

В анализируемой группе пациентов с солидными опухолями было 211 (85,8%) человек, с гемобластомами — 35 (14,2%). Среди пациентов с солидными опухолями (n=211) преобладали дети с различными саркомами (n=183, 86,7%): 149 (81,4%) — с костными и 34 (18,6%) — с мягкоткаными.

Пациентов с опухолями головного мозга было 6/246 (2,8%), с прочими солидными опухолями — 22/211 (10,4%), с преобладанием ретинобластомы — 10/22 (45,4%). У пациентов с гемобластомами чаще наблюдался острый лимфобластный лейкоз — 18/35 (51,4%).

При использовании доступа в верхнюю полую вену (ВПВ) преимущество всегда отдавалось венам правой стороны тела — у 197/246 (80%) пациентов, за исключением опухолевого поражения этой области и, как следствие, предполагаемого оперативного вмешательства в дальнейшем, а также при неудачных попытках катетеризации сосудов справа. Катетеризация вен левой стороны была выполнена 49/246 (20%) пациентам. У 211/246 (85,8%) для доступа в ВПВ была выпол-

нена катетеризация внутренней яремной вены (ВЯВ), у 33 (13,4%) — подключичной вены (ПВ) из нижеключичных точек, у 2 (0,8%) — из надключичной точки Yoffa. Последний доступ использовался у пациентов в возрасте 5 мес после многократных безуспешных попыток катетеризации ВЯВ и ПВ из нижеключичных точек.

Пункции вен осуществлялись после их предварительной ультразвуковой разметки (статическая УЗ-навигация), а в некоторых сложных случаях (многократные безуспешные попытки катетеризации) выполнялась пункция под УЗ-контролем (динамическая УЗ-навигация) — у 36/246 (14,6%).

Позиционирование катетера порта в ВПВ выполнялось с помощью интраоперационной рентгеноскопии с использованием С-дуги. При этом дистальный конец катетера порта устанавливался над каваатриальным соединением. Дополнительно использовался электрокардиографический контроль для исключения экстрасистолии.

Во всех случаях эксплуатация ИВПС начиналась в день имплантации с целью проведения антибактериальной или ХТ. Для доступа в ИПВС использовались только иглы Губера, установка которых осуществлялась лечащими врачами или медицинскими сестрами.

В качестве смесей для заполнения порт-систем в промежутках между их использованием применялись физиологический раствор, физиологический раствор со следами гепарина или специализированный раствор, содержащий тауролонин (с 2011 г.).

В случаях тромбоза порт-систем выполнялось их промывание физиологическим раствором или специализированным раствором, содержащим урокиназу в концентрации 500 МЕ/мл в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин (с 2011 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Число различных осложнений и технических трудностей при установке ИВПС, наблюдаемых в 42/246 (17%) случаях, достигло 75, из них:

- 1) непреднамеренная пункция общей сонной артерии (ОСА) при пунктировании ВЯВ — 16 (6,5%);
- 2) попадание дистального конца проводника катетера порта в систему ВЯВ против тока крови — 21 (8,5%);
- 3) попадание дистального конца проводника катетера порта в ПВ на стороне пункции — 12 (4,9%);
- 4) затруднения при попытке проведения проводника в систему ВЯВ после ее успешной пункции — 26 (10,6%).

При этом затруднения при попытке проведения проводника катетера порта в систему ВЯВ у 12 из 26 пациентов наблюдались в случаях непреднамеренной пункции ОСА с развитием гематомы.

Осложнения при эксплуатации ИВПС отмечены у 48/246 (19,5%) пациентов:

- 1) инфицирование ИВПС, приведшее к их удалению — у 5 (2%);
- 2) инфицирование ИВПС, которое было вылечено — у 12 (4,9%);
- 3) тромбирование ИВПС — у 34 (13,8%);
- 4) истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта — у 2 (0,8%).

Отметим, что во всех случаях тромбирования ИВПС их проходимость была восстановлена с помощью препарата, содержащего урокиназу, вводимого в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин.

За анализируемый период времени была удалена 91/246 (37%) имплантированная венозная порт-система, в том числе в связи с инфицированием — 5/91 (5,5%), в связи с окончанием лечения — 86/91 (94,5%). ИВПС, удаленные в связи с подозрением на инфицирование, направлялись на бактериологическое исследование, во всех случаях выявившее колонизацию порт-системы *Staphylococcus epidermidis*. В трех случаях причиной инфицирования стало нарушение правил эксплуатации: игла Губера эксплуатировалась в течение 3 нед при допустимом максимуме 1 нед.

В 12/17 (70,6%) случаях инфекционные осложнения были вылечены с помощью препарата, содержащего тауролидин, вводимого в количестве 3 мл с экспозицией 6–12 ч. В 2/12 (16,7%) случаях в комбинации с тауролидином проводилась внутривенная антибактериальная терапия через периферический катетер, что соответствует тактике, принятой в зарубежных странах [4, 5].

В анализируемой группе от прогрессирования основного заболевания умерло 37/246 (15%) пациентов, 32/246 (13%) находятся в ремиссии, у 86/246 (35%) ИВПС продолжают эксплуатироваться.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение интраоперационных осложнений при установке ИВПС коррелирует с результатами в развитых странах [6–8]. Процент некоторых осложнений, например непреднамеренная пункция ОСА, несколько выше. Его снижение требует применения динамической УЗ-навигации во всех случаях. Специальные УЗ-аппараты, предназначенные для катетеризации вен, уже внедрены в клиническую практику развитых стран [9].

Можем отметить, что степень эксплуатационных осложнений значительно превышает уровень, достигнутый в исследованиях других авторов. Это объясняется нарушениями правил эксплуатации ИВПС, а именно: нередко игнорируются правила асептики и антисептики при установке игл Губера, не во всех случаях выполняется промывание порт-систем после заборов венозной крови и перед выпиской пациентов из стационара. Также были отмечены случаи превышения сроков эксплуатации игл Губера. Причина этого кроется как в недостаточной квалификации медицинских работников, так и в ненадлежащем исполнении ими своих профессиональных обязанностей.

Недостаточным является и количество устанавливаемых ИВПС. При этом наиболее широко в качестве систем венозного доступа продолжают использоваться подключичные катетеры (ПК), тогда как в развитых странах этот вариант венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями не применяется. Например, в статьях наших зарубежных коллег, опубликованных в начале 2000-х гг., описан накопленный уже к тому времени 15-летний опыт использования ИВПС, что говорит о том, что их массовое применение началось в 1986 г. [6]. До этого времени при лечении детей с онкологическими заболеваниями использовались периферически имплантируемые центральные венозные (Peripherally Implanted Central Venous Catheter, PICC) и туннелируемые катетеры Бровиак (Browiac) [6, 10, 11].

Из данных госпитальных регистров вытекает, что в 2006 г.<sup>2</sup> ИВПС были установлены лишь 3,2% первичных пациентов, в 2007 — 13,5%, в 2008 — 14,3%, в 2009 — 16,2%, в 2010 — 2,7%, в 2011 — 31,3%, в 2012 — 32,9%, в 2013 — 10,6%, в 2014 — 21,2%, в 2015 — 9,6%. По этому показателю клиники РФ значительно отстают от стран Европы и США, где ежегодно устанавливается несколько сотен тысяч ИВПС всем пациентам с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, которым показаны длительные внутривенные введения различных препаратов [12]. Более того, протоколы запрещают нашим зарубежным коллегам рутинное использование ВЦВК для введения химиотерапевтических препаратов [5, 6].

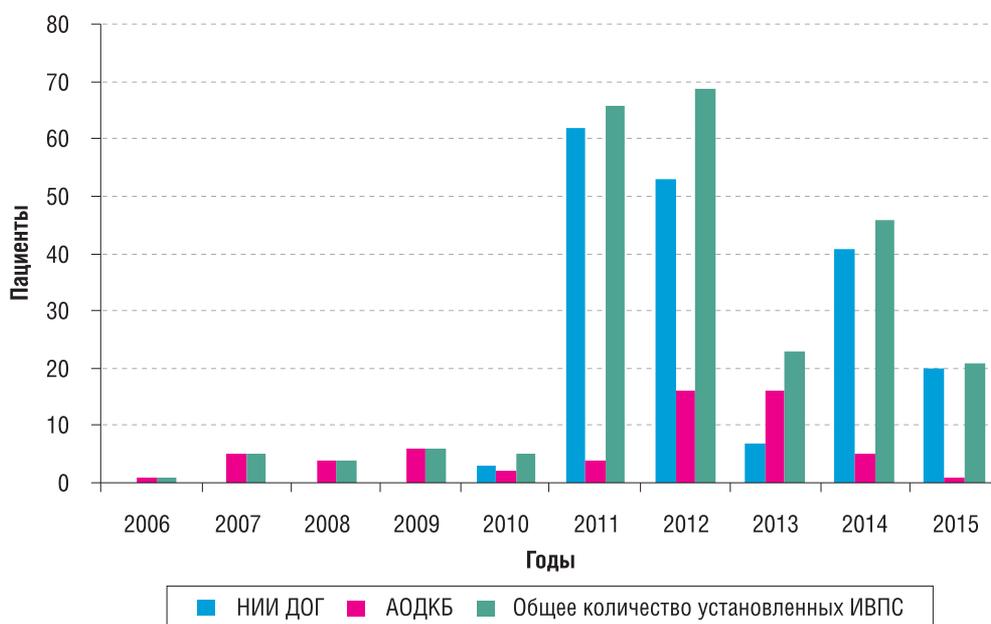
Вместе с тем в 2006 г.<sup>3</sup> было установлено 36 ВЦВК, в 2007 — 64, в 2008 — 63, в 2009 — 60, в 2010 — 815, в 2011 — 809, в 2012 — 836, в 2013 — 906, в 2014 — 896, в 2015 — 920, среди которых преобладали ПК (95,2%). Можно констатировать, что количество устанавливаемых ВЦВК с каждым годом возрастает, что объясняется как повышением количества пациентов, так и осложнений, сопровождающих установку и эксплуатацию ВЦВК (рис.)

## ВЫВОДЫ

Отмеченные в нашем исследовании осложнения не были фатальными, в большинстве случаев были предотвратимы и не привели к нарушению протоколов лечения детей с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем необходимо дальнейшее обучение среднего медицинского персонала, а также врачей с целью распространения предложенных методик в других клиниках РФ и снижения количества эксплуатационных осложнений.

<sup>2</sup> В 2006–2009 гг. расчет сделан для первичных пациентов АОДКБ, поскольку Госпитальный регистр НИИ ДОГ функционирует лишь с 2010 г.

<sup>3</sup> В 2006–2009 гг. расчет сделан для АОДКБ, поскольку Журналы учета катетеризаций центральных вен в НИИ ДОГ сохранились лишь с 2010 г.



**Рис.** Динамика установки ИВПС пациентам в 2006–2015 гг.

*Примечание.* НИИ ДОГ — НИИ детской онкологии и гематологии, АОДКБ — Архангельская областная детская клиническая больница, ИВПС — имплантируемая венозная порт-система.

В настоящее время соавторами данной работы разработаны федеральные Клинические рекомендации по обеспечению и эксплуатации длительного венозного доступа при лечении детей со злокачественными новообразованиями, утвержденные Общероссийской общественной организацией «Российское общество детских онкологов», доступные для ознакомления на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки ([www.femb.ru](http://www.femb.ru)). Подобные рекомендации существуют и в развитых странах Европы, а также в США [11, 12]. Отличие лишь в том, что в настоящее время их исполнение в

большинстве клиник РФ невозможно в связи с отсутствием необходимого оборудования и специалистов.

Безусловно, требуется дальнейшее проведение мультицентровых исследований. Редакция приглашает всех специалистов, имеющих опыт в рассматриваемой теме, поделиться им на страницах нашего журнала.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рыков М.Ю., Гьокова Е.В., Дзампаев А.З., Сузулева Н.А., Поляков В.Г. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии. *Онкопедиатрия*. 2014;1(1):25–31.
2. Рыков М.Ю., Гьокова Е.В., Поляков В.Г. Этюды катетеризации центральных вен. Избранные моменты техники. *Онкопедиатрия*. 2014;1(3):5–13.
3. Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа. *Онкопедиатрия*. 2015;2(1):7–15.
4. Haag G, Berger A, Jager D. Treatment of long-term catheter-related bloodstream infections with a taurolidine block: a single cancer center experience. *J Vasc*. 2011;12(3):244–247.
5. Wilson S. *Vascular Access: Principles and Practice*, Edition 5. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010. 317 p.
6. Craus W, Di Giacomo A, Tommasino U, Frezza A, Festa G, Cricr A. Totally Implantable Central Venous Access: 15-years experience in a single unit. *J Vasc*. 2001;2(4):161–167.
7. Foley MJ. Radiologic placement of long-term central venous peripheral access system ports (PAS port): results in 150 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 1995;6(2):255–262.
8. Perdikakis E, Kehagias E, Tsetis D. Common and uncommon complications of totally implantable central venous ports. *J Vasc*. 2012;13(3):345–350.
9. Hameeteman M, Bode A, Peppelenbosch A, van der Sande F, Tordoir J. Ultrasound-guided central venous catheter placement by surgical trainees: A safe procedure? *J Vasc*. 2010;11(4):288–292.
10. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol*. 2002;3(11):684–692.
11. Walser E. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:751–764.
12. Crocoli A, Tornesello A, Pittiruti M, Barone A, Mugge P, Insera A, Molinary A, Grillenzoni V. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Vasc*. 2015;16(2):130–136.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рыков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24,  
**e-mail:** wordex2006@rambler.ru

**Мень Тамара Хаимовна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

**Григорьева Наталья Александровна**, врач детский онколог отделения онкологии и химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова»

**Адрес:** 163061, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7, **тел.:** +7 (8182) 66-18-85

**Уланова Анна Сергеевна**, врач-педиатр отделения онкологии и химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова»

**Адрес:** 163061, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7, **тел.:** +7 (8182) 66-18-85

**Вольхин Игорь Васильевич**, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова»

**Адрес:** 163061, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7, **тел.:** +7 (8182) 66-18-85

**Турабов Иван Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, декан педиатрического факультета ФГБУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Министерства здравоохранения Архангельской области

**Адрес:** 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, **тел.:** +7 (8182) 68-24-38

**Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24,  
**e-mail:** vgp-04@mail.ru

## Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока:

Центральные венозные катетеры (ЦВК) применяются для обеспечения краткосрочного или длительного сосудистого доступа при гемодиализе, в онкологии, в условиях ОРИТ и при назначении полного парентерального питания. С высокой степенью риска к нарушению адекватного функционирования ЦВК приводят катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК).

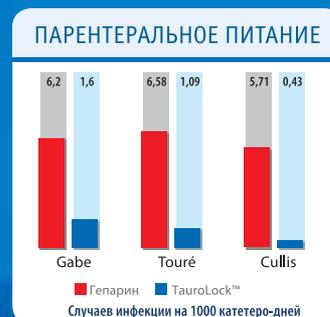
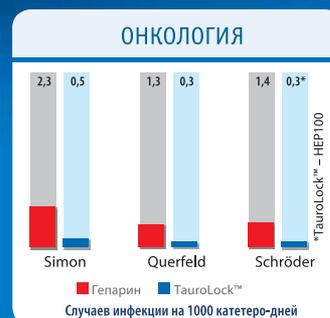
Данные инфекционные процессы могут быть обусловлены микробной колонизацией катетера, а также попаданием микроорганизмов из кровотока. КАИК могут привести к появлению симптомов сепсиса, которые требуют немедленного удаления установленного катетера. Растворы для закрытия катетера TauroLock™ не содержат антибиотиков и разработаны для профилактических целей. Они значительно снижают частоту катетер-ассоциированных инфекций (эффективность около 90%). Комбинация цитрата (4%) с (цикло)тауролидином и гепарином/урокиназой обладает отличными антикоагуляционными и антимикробными свойствами, в том числе и в отношении резистентных микроорганизмов, таких как MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) и VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк). В связи с этим TauroLock™ включен в различные стандарты, в частности в Национальные рекомендации проведения процедуры диализа в Германии (Hygiene Guidelines, German Dialysis Standard), которые основаны на доказательных данных Германского общества детской онкологии и гематологии (German Society for Paediatric Oncology and Hematology, GPOH), и Рекомендации по гигиеническим мероприятиям Университета г. Бонн (Германия).

## Профилактика окклюзии катетера (нарушение проходимости):

Растворы для закрытия катетеров TauroLock™ обладают утроенной профилактической активностью в отношении окклюзии просвета катетера: все закрывающие растворы содержат 4% цитрат в качестве антикоагулянта. Данная концентрация безопасно и эффективно удаляет молекулы кальция, участвующие в процессе тромбообразования. Возможно применение низких концентраций гепарина обеспечивает дополнительный антикоагуляционный эффект за счет связывания с антиромбином. Профилактическое применение TauroLock™ – U25.000 (содержит 25 000 МЕ урокиназы) обеспечивает наилучшую профилактику окклюзии за счет предупреждения естественного процесса тромбообразования.

Принятие решения о том, какой из закрывающих растворов является наиболее подходящим, зависит от конкретного пациента. Возможно альтернативное применение других закрывающих растворов для одного катетера (например, TauroLock™ – HEP500, TauroLock™ – U25.000).

## TauroLock™ предупреждает катетер-ассоциированные инфекции:



DOI: 10.15690/onco.v3i1.1528

Н.И. Петрикова<sup>1</sup>, А.М. Ефременков<sup>1</sup>, Н.А. Сниткин<sup>1</sup>, Р.Б. Трунова<sup>2</sup>, Т.И. Бурлуцкая<sup>1</sup><sup>1</sup> Детская областная клиническая больница, Белгород, Российская Федерация<sup>2</sup> Белгородское патологоанатомическое бюро, Белгород, Российская Федерация

## Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль у ребенка

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) — агрессивная злокачественная опухоль брюшной полости. Она встречается крайне редко и имеет плохой прогноз. В статье представлено клиническое наблюдение ребенка в возрасте 16 лет с поражением ДМКО малого таза, регионарных лимфатических узлов с отдаленными метастазами в легкие, печень, костный мозг. Общепринятых протоколов лечения ДМКО на сегодняшний день не существует. Нами предпринята попытка химиотерапии по протоколам, принятым для лечения других мелкокруглоклеточных опухолей — ММСЮ-99, VAC в консолидирующем режиме, однако на фоне терапии отмечено прогрессирование патологического процесса.

**Ключевые слова:** десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, дети, онкология.

(Для цитирования: Петрикова Н.И., Ефременков А.М., Сниткин Н.А., Трунова Р.Б., Бурлуцкая Т.И. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль у ребенка: обзор литературы и описание клинического случая. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):42–47. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1528)

42

### АКТУАЛЬНОСТЬ

#### Эпидемиология

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМККО) (Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT) — высокоагрессивное злокачественное новообразование. Редкая встречаемость патологии, особенно в педиатрической практике, затруднения при ее диагностике, а также быстрый инвазивный рост и метастазирование во многом определяют высокую летальность при данном заболевании. Несмотря на интенсивную

и агрессивную терапию, медиана выживаемости колеблется от 17 до 25 мес, а пятилетняя — не превышает 20% [1, 2]. По данным ряда авторов, на сегодняшний день в мире официально зарегистрировано немногим больше 300 случаев ДМККО [1, 3, 4]. Средний возраст манифестации опухолевого процесса — 22 года (колеблется от 6 до 49 лет); соотношение мужчин и женщин — 4:1 [5–7]. По данным Н. Benhammane и соавт., до 73% выявленных случаев приходится на возраст от 10 до 16 лет [1].

N.I. Petrikova<sup>1</sup>, A.M. Efremenkov<sup>1</sup>, N.A. Snitkitn<sup>1</sup>,  
R.B. Trunova<sup>2</sup>, T.I. Burlutskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Children's Regional Hospital, Belgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Belgorod Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russian Federation

## Desmoplastic Small Round Cell Tumor in the Child

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a highly aggressive and malignant tumor that typically occurs in the abdomen. The prognosis for this rare type of soft tissue sarcoma remains extremely poor. The article presents the clinical follow-up of a 16 year-old girl with pelvic cavity-origin DSRCT with multiple-organ metastases: regional lymph node metastases, distant metastasis to the lungs, liver, and bone marrow. Current approved treatment protocols of DSRCT do not exist. We attempted to perform chemotherapy on protocols appropriate for the treatment of other small round cell tumors — VAC consolidation therapy; but the tumor has progressed.

**Key words:** desmoplastic small round cell tumor, children, oncology.

(For citation: Petrikova NI, Efremenkov AM, Snitkitn NA, Trunova RB, Burlutskaya TI. Desmoplastic Small Round Cell Tumor in the Child. *Onkopediatria*. 2016;3(1):42–47. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1528)

### Клинические проявления

Опухоль обычно развивается в брюшной полости; поражение — множественное, включающее сальник, диафрагму, брыжейку тонкой и толстой кишки, ворота селезенки, тазовую брюшину. Встречаются данные о первичной внебрюшной локализации опухоли в грудной клетке, яичках, яичниках. В большинстве случаев метастазами поражается печень и легкие [4, 8].

Как и большинство интраабдоминальных опухолей, ДМККО может протекать бессимптомно в течение длительного периода времени и достигать достаточно больших размеров, приводя к канцероматозу брюшины с развитием таких осложнений, как асцит, рвота, упорные запоры, кишечная непроходимость, потеря веса и др. Болевой синдром, как правило, весьма интенсивный [1, 3, 9].

### Диагностика

На госпитальном этапе на первое место выходит синдром пальпируемой опухоли, после чего для уточнения размера, локализации, структуры и топографии образования используются ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Для стадирования опухоли в обязательном порядке должны быть исследованы печень и легкие на наличие метастатического поражения [4, 8, 9]. В большинстве сообщений данное заболевание стадируется по общепринятой международной классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM), однако ряд авторов предпочитает использовать индекс перитонеального канцероматоза (Peritoneal Cancer Index, PCI), который предусматривает 4 стадии заболевания [3]. Ученые из Онкологического центра доктора Андерсона (MD Anderson Cancer Center, Техасс, США) предложили дополнить PCI с учетом наличия у пациента метастатического поражения печени и экстраабдоминальных метастазов [8].

Диагноз ДМККО основывается на данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов опухоли. При световой микроскопии между фрагментами коллагеновых волокон определяется большое количество мелких округлых клеток с гиперхромными ядрами [4]. При иммуногистохимическом исследовании может определяться экспрессия к эпителиальным (цитокератин, эпителиальный мембранный антиген), нейронспецифическим (нейронспецифическая энолаза) и миогенным (десмин) маркерам. ДМККО связана с уникальной хромосомной транслокацией  $t(11:22)(p13, q12)$ , которая приводит к нарушению экспрессии генов *EWSR1* и *WT1*, что в конечном счете обеспечивает рост опухоли [3, 4, 10].

### Протоколы лечения

Лечение ДМККО комплексное и включает полихимиотерапию (с/без трансплантации гемопоэти-

ческих стволовых клеток), лучевую терапию и оперативное вмешательство.

Большинство ретроспективных анализов показывает, что правильно проведенное циторедуктивное оперативное лечение является залогом лучшей выживаемости [11]. Интраоперационно находят свое применение современные хирургические технологии, такие как радиочастотная абляция, гамма-нож, криоабляция, в некоторых случаях эффективна эмболизация питающего сосуда [3].

Известно, что ДМККО — химио- и радиочувствительный вид опухоли. Однако применение и изучение протоколов химиотерапии весьма ограничено из-за малой частоты встречаемости данного вида опухоли. В 1996 г. В.Н. Kushner опубликовал данные исследования лечения пациентов по схеме HD-CAV (протокол P6), предусматривающей 7 курсов химиотерапии с циклофосфамидом в дозе 4200 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицином — по 75 мг/м<sup>2</sup>, винкристином — по 1,4 мг/м<sup>2</sup>, чередующихся с этопозидом в дозе 500–1000 мг/м<sup>2</sup> и ифосфамидом — по 9–12 г/м<sup>2</sup>. У всех пациентов получен как минимум частичный ответ на индукционную терапию, однако двое пациентов умерли на фоне химиотерапии (ХТ), остальным проведена локальная лучевая терапия и ХТ (тиотепа — 900 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин — 1500 мг/м<sup>2</sup>) в миелоаблативных дозах с последующей поддержкой стволовыми клетками. Медиана выживаемости для всех пациентов составила 17 мес, для 7 больных, достигших полного ответа, — 22 мес [3, 4, 12].

Существует мнение, что при ДМККО ввиду высокой токсичности выше приведенной схемы целесообразней использовать протоколы, принятые для лечения других мелкокруглоклеточных опухолей, например саркомы Юинга. Хотя также имеются данные об их недостаточной эффективности [10, 13].

К текущему времени опубликованы результаты сравнительных исследований применения интраоперационной гипертермической химиотерапии (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC; или Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion, CHPP), которая хорошо зарекомендовала себя при канцероматозе брюшины другой этиологии.

Описано применение интраоперационной ХТ с использованием цисплатина в дозе 100–150 мг/м<sup>2</sup> [14, 15]. Суть метода заключается в следующем: в конце операции в брюшную полость устанавливаются трубки для подачи и удаления препарата и 7 температурных датчиков в область связки Трейца, правой доли печени, левого и правого верхнего и нижнего квадрантов живота и в области сигмовидной кишки. Затем в течение 90 мин проводится непрерывная перфузия цисплатина в брюшную полость в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с температурой 40–42°С [14].

Еще один заслуживающий внимания метод лечения ДМККО — лучевая терапия (ЛТ). Тотальное

облучение таза и брюшной полости после операции и проведения полихимиотерапии (ПХТ) описано в ряде исследований. Так, С.С. Pinnix и группа ученых Онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) описывают опыт применения ЛТ у 21 пациента с ДМККО [15]. Все пациенты получили по 7 курсов индукционной ПХТ по протоколу Р6, хирургическое лечение и ЛТ на область брюшной полости и таза в дозе 30 Гр. При наличии остаточной резидуальной опухоли применяли локальную ЛТ. В исследовании отмечено, что тотальная ЛТ ассоциируется со значительной гастроинтестинальной и гематологической токсичностью, которые проявлялись кишечной непроходимостью (у 7), стенозами уретры (у 2), острой лейкоемией (у 1). Несмотря на интенсивное комплексное лечение, большинство пациентов — 16 (76%) из 21 — имели рецидив и умерли в результате прогрессирования заболевания. Только у двух пациентов удалось добиться стойкой ремиссии.

Группа исследователей под руководством V. Subbiah опубликовала данные о применении ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) у 8 пациентов после предоперационной ПХТ и оперативного лечения с HIPEC. Согласно выводам авторов, IMRT, в отличие от тотальной ЛТ, не оказывает выраженной гастроинтестинальной токсичности, имеет умеренную гематологическую токсичность (лишь 1 пациенту потребовалась трансфузия эритроцитарной массы; цитопения IV степени была отмечена в 1 случае) и может быть рекомендована пациентам, перенесшим агрессивное хирургическое лечение [16].

Неудовлетворенность результатами лечения ДМККО заставляет исследователей-онкологов искать новые пути в лечении. Одним из таких направлений является таргетная терапия. В настоящее время активно изучается эффективность таких таргетных препаратов, как лефлуномид (SU101), сунитиниб, иматиниб [17].

В качестве нового перспективного направления в лечении больных с данной опухолью рассматривают иммунотерапию, мишенью которой является экспрессирующийся на поверхности опухолевых клеток ДМККО опухолеспецифический ганглиозид GD2 [17].

Учитывая крайнюю редкость ДМККО, особенно в педиатрической практике, отсутствие патогномичной симптоматики, быстрый рост и метастазирование опухоли, диагностика и лечение пациентов вызывают большие трудности в практике детских хирургов, педиатров и онкологов.

Предлагаем вниманию собственное клиническое наблюдение.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В декабре 2012 г. в Детскую областную клиническую больницу г. Белгорода поступила девочка Б., 16 лет, с жалобами на боли в поясничной

области, животе, умеренную общую слабость. Давность возникновения жалоб — около 1 мес. По месту жительства проводилась антибактериальная терапия без эффекта.

При поступлении состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное. Кожные покровы обычного цвета, периферические лимфатические узлы не увеличены. Живот симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий; в подвздошных областях и над лоном определяются бугристые, каменной плотности, неподвижные новообразования, пальпация вызывает умеренную болезненность. Выставлен предварительный диагноз: «Аппендикулярный инфильтрат».

При УЗИ брюшной полости и малого таза над маткой и мочевым пузырем несколько справа выявлено новообразование размерами 67×57×77 мм со слабовыраженной капсулой, повышенной эхогенности, неоднородное по структуре. Рядом визуализировалось подобное, меньших размеров образование, диаметром 3–4 мм. Левый и правый яичники — без особенностей, возрастных размеров.

При поднаркозном осмотре в брюшной полости пальпаторно определялось множество плотных, малоподвижных узлов размерами от 1–2 до 3–4 см. При ректальном исследовании на высоте пальца — образование размером 10–12 см каменной плотности, бугристое, перекрывающее просвет прямой кишки на 2/3.

Произведена пункция образования и костного мозга из 3 точек. Цитограммы характерны для злокачественной эмбриональной опухоли. Показатели гемограммы и биохимии крови в пределах возрастной нормы. Уровень альфа-фетопротеина не повышен. Костный мозг не поражен.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и живота в полости малого таза, в маточно-прямокишечном пространстве, отмечалось образование с нечеткими контурами, размерами 26×25×29 мм, неоднородной структуры за счет вкрапления кальция. Кпереди и слева от мочевого пузыря, интимно прилежа и частично компримируя стенку последнего, выявлялось узловое образование с довольно четкими контурами, размерами 32×25 мм, неоднородной структуры за счет кальцинации. Справа и слева от матки определялись узловые образования с четкими контурами, размерами 35×36 мм и 31×25 мм. Стенки прямой кишки имели нечеткие контуры (рис. 1–4). На уровне полости малого таза отмечались единичные узловые образования брюшины размерами до 15 мм. При исследовании в условиях болюсного контрастирования образование малого таза накапливало контраст до +52–64 ед.Н. В легких инфильтративных изменений не выявлено.

Учитывая отсутствие дифференцировки опухоли, была выполнена биопсия метастатического узла на брюшине.



**Рис. 1.** Опухолевый узел с петрификатами кпереди и слева от мочевого пузыря

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании: участок злокачественной мелкокруглоклеточной опухоли с формированием опухолевыми клетками солидно-тубулярных структур среди фиброзированной хорошо представленной стромы. В плане дифференциальной диагностики мелкокруглоклеточных опухолей выполнены реакции на гладкомышечный актин, кальдесмон, CD34, HMW45, десмин, эпителиальный мембранный антиген, виментин, FLI-1, CD99, S-100, цитокератин AE1/AE3, хромогранин А. Выявлены слабопозитивная ядерная реакция на FLI-1, выраженная коэкспрессия цитокератина AE1/AE3, эпителиального мембранного антигена и десмина; определялась умеренно позитивная реакция в большей части клеток на виментин. Морфологическая картина с



**Рис. 2.** Опухолевые узлы справа и слева от матки

учетом особого иммунофенотипа (двойная эпителиально-рабдоидная дифференцировка) соответствовала десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли. Блоки и стекла были пересмотрены в патологическом отделении опухолей человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, диагноз подтвержден. В дальнейшем пациентка неоднократно консультировалась в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с целью корректировки схем лечения.

Далее пациентка была переведена в онкогематологическое отделение, где получила ПХТ по протоколу ММСЮ-99 (этопозид, ифосфамид). На фоне которой отмечалась положительная динамика: пальпаторно опухолевые узлы уменьшились. При скинтиграфии костей скелета участков гиперфик-



**Рис. 3.** Опухолевые узлы в малом тазу



**Рис. 4.** Опухолевые узлы в малом тазу справа и слева от матки

сациии радиофармпрепарата в костную ткань не отмечалось, лишь повышенное физиологическое накопление в ростковых зонах. Пациентке было проведено 5 курсов ПХТ по протоколу винкристин, адриамицин, циклофосфан (Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide, VAC), которые сопровождались гематологической токсичностью 4-й степени. На фоне лечения отмечалась слабая положительная динамика: пальпаторно и по данным УЗИ образование уменьшилось. При МСКТ отмечено незначительное уменьшение размеров образования в области малого таза, а также метастазов в легких, печени, брюшине.

Девушка была направлена в НИИ ДОГ для оценки возможности оперативного лечения, однако в связи с минимальной регрессией опухоли было принято решение о проведении 2 курсов ПХТ по схеме: холексан, вепезид, карбоплатин. Положительной динамики также не наблюдалось, поэтому было принято решение провести очередной курс ПХТ по схеме VAC.

В ноябре 2013 г. по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата в области опухоли в малом тазу справа размерами до 3 см, в VII сегменте печени, в одиночном петрифицированном забрюшинном лимфатическом узле на уровне почечных ножек размерами до 0,8 см. В паренхиме легких очаговых образований не выявлено. В междолевой плевре — единичные очаговые уплотнения около 0,2 см. Таким образом, наблюдалось отсутствие динамики размеров опу-

холи. Была предпринята попытка провести десятый курс ПХТ по схеме винкристин, доксорубин, ифосфамид и одиннадцатый с использованием ифосфамида и этопозида. На фоне лечения состояние ребенка ухудшалось, по данным ПЭТ (январь 2014 г.) была диагностирована отрицательная динамика: опухолевое поражение малого таза, параректальной клетчатки справа, печени, брюшины, парастеральных лимфатических узлов.

Далее было проведено 4 курса ПХТ, включавшей препараты винкристин, иринотекан, темодал. Суммарно пациентка получила 15 курсов ПХТ, но, несмотря на проводимое лечение, было отмечено прогрессирование заболевания с дальнейшим летальным исходом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку на настоящий момент не существует общепринятых схем лечения данного заболевания, нами была предпринята попытка лечения по протоколам, применяемым у пациентов с другими формами мелкоклеточных сарком — ММСЮ-99 и VAC. В нашем наблюдении указанные протоколы оказались малоэффективными, как и предпринятая попытка использования схем с винкристином, иринотеканом, темодалом. Лучевые методы лечения не применялись из-за распространенности опухолевого процесса.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Benhammane H, Chbani L, Ousadden A, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: A case report and literature review of therapeutic options. *Health*. 2012;4(4):207–211.
2. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005;2(1):3.
3. Крячок И.А., Степанишина Я.А., Куцевой Е.В. и др. Десмопластическая мелкоклеточная опухоль: трудности и перспективы в диагностике и лечении. *Онкология*. 2014;16(4): 288–293.
4. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: Current management and recent findings. Hindawi Publishing Corporation. *Sarcoma*. 2012. Article ID 714986:5.
5. Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors / JR Goldblum, SW Weiss, AL Folpe. *Elsevier Saunders*. 2014. P. 1156.
6. Gerald WL, Ladanyi M, De Alava E, et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22) (p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3028–3036.
7. Mackinnon AC. Pediatric Neoplasia: Advances in Molecular Pathology and Translational Medicine. *Humana Press*. 2012. P. 169–199.
8. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, et al. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: Hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg*. 2010;45(5):1000–6.
9. Hayes-Jordan A, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: A review. *Current Opinion in Oncology*. 2011;23(4):385–389.
10. Mrabti H, Kaikani W, Ahbeddou N, et al. Metastatic desmoplastic small round cell tumor controlled by an anthracycline-based regimen: review of the role of chemotherapy. *J Gastrointestinal Cancer*. 2012;43(1):103–109.
11. Lal DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):251–255.
12. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1526–31.

13. López-González A, Cantos B, Tejerina E, Provencio M. Activity of trabectedin in desmoplastic small round cell tumor. *Med Oncology*. 2011;28:644–6.
14. Aguilera D, Hayes-Jordan A, Anderson P, et al. Outpatient and home chemotherapy with novel local control strategies in desmoplastic small round cell tumor. *Sarcoma*. 2008. Article ID 261589:9.
15. Pinnix CC, Fontanilla HP, Hayes-Jordan A, et al. Whole abdominopelvic intensity-modulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumor after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):317–26.
16. Subbiah V, Murthy R, Anderson PM. [90Y]Yttrium microspheres radioembolotherapy in desmoplastic small round cell tumor hepatic metastases. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):292–294.
17. Italiano A, Kind M, Cioffi A. Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: a case series. *Target Oncology*. 2013;8(3):211–3.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Петрикова Наталья Ивановна**, врач детский хирург, детский онколог хирургического отделения ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»

**Адрес:** 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-35-87, **e-mail:** shatilo75@yandex.ru

**Ефременков Артем Михайлович**, кандидат медицинских наук, врач детский хирург хирургического отделения ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»

**Адрес:** 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-35-87, **e-mail:** efremart@yandex.ru

**Сниткин Николай Антонович**, заведующий отделением гнойной хирургии ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»

**Адрес:** 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-13-39

**Трунова Римма Борисовна**, заведующая отделением детской патологии ОГКУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро»

**Адрес:** 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-07-38

**Бурлуцкая Татьяна Ивановна**, заведующая отделением онкогематологии ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»

**Адрес:** 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 73-94-12

DOI: 10.15690/ONCO.V3I1.1529

Ю.А. Пунанов<sup>1, 2</sup>, С.А. Сафонова<sup>1</sup>, И.Г. Венчикова<sup>1</sup>, С.И. Минченко<sup>1</sup>,  
М.Ю. Рыков<sup>3, 4, 5</sup>, В.Г. Поляков<sup>3, 6</sup><sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Хоспис (детский), Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация<sup>6</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

## Особенности клинической симптоматики онкологических заболеваний у инкурабельных детей и подростков

В статье представлены поздние клинические проявления опухолей центральной нервной системы, костей, мягких тканей, брюшной полости и забрюшинного пространства у детей и подростков. Показана частота ведущих симптомов, обуславливающих тяжесть состояния инкурабельных больных.

**Ключевые слова:** паллиативная помощь, детская онкология, злокачественные новообразования.

**(Для цитирования:** Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Венчикова И.Г., Минченко С.И., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Особенности клинической симптоматики онкологических заболеваний у инкурабельных детей и подростков. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):48–53. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1529)

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России получила развитие паллиативная помощь детям с онкологическими заболеваниями. Этот вид медицинской помощи

является на сегодняшний день наиболее молодой отраслью практической медицины, развивающейся в тесной связи с психологической, социальной и духовной поддержкой пациента и членов его семьи.

Yu.A. Punanov<sup>1, 2</sup>, S.A. Safonova<sup>1</sup>, I.G. Venchikova<sup>1</sup>, S.I. Minchenko<sup>1</sup>,  
M.Yu. Rykov<sup>3, 4, 5</sup>, V.G. Polyakov<sup>3, 6</sup><sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Children's hospice, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Clinical Symptoms of Oncological Diseases at Incurable Children and Adolescents

The article presents recent clinical manifestations of the central nervous system tumors, bone or soft tissue malignancy, abdominal and retroperitoneal tumors in children and adolescents. We demonstrate the incidence of the guiding symptoms that determine the severity of the condition of patients with incurable cancer.

**Key words:** palliative care, pediatric oncology, malignant tumors.

**(For citation:** Punanov YuA, Safonova SA, Venchikova IG, Minchenko SI, Rykov MYu, Polyakov VG. Clinical Symptoms of Oncological Diseases at Incurable Children and Adolescents. *Onkopediatria*. 2016;3(1):48–53. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1529)

К сожалению, в настоящее время паллиативная помощь инкурабельным пациентам детского возраста имеет во многом стихийный характер, поскольку оказывается в большинстве случаев в соматических и хирургических стационарах или выездными бригадами, состоящими из врачей и медицинских сестер, которые руководствуются в своей деятельности лишь собственным опытом работы. Преподавание дисциплины «Медицинская паллиативная помощь» только начинается в нескольких вузах страны. В связи с этим представляется необходимым цикл публикаций, которые позволят обрисовать контингент больных, нуждающихся в медицинской помощи в конце жизненного пути, возможности ее оказания и механизмы становления дисциплины на научную основу.

Данная публикация обобщает некоторые итоги работы первого в стране детского хосписа в Санкт-Петербурге.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе данных историй болезней 74 пациентов в возрасте от 2 мес до 17 лет (средний возраст 8,6 года), получавших паллиативную помощь в Санкт-Петербургском государственном автономном учреждении здравоохранения «Хоспис (детский)» в период с июня 2010 по декабрь 2015 г. и умерших от прогрессирования онкологических заболеваний (табл.).

Как следует из представленных в табл. данных, в структуре нозологических форм злокачественных новообразований преобладали пациенты с опухолями головного мозга (ГМ) — 27 (36,5%), при этом злокачественные формы опухоли ГМ наблюдались в 24 (88,8%) случаях, 3 (11,2%) пациентов умерли от прогрессирования пилоцитарных астроцитом — доброкачественных объемных образований ГМ. Средний возраст данной группы пациентов составил 7,4 года, из них в возрасте до одного года — 2 (7,4%).

Злокачественные новообразования костей были обнаружены у 14 (18,9%) пациентов, опухоли мягких тканей с преобладанием рабдомиосаркомы (РМС) — у 11 (14,9%), нейробластомы — у 5 (6,7%), герминогенные экстракраниальные опухоли — у 5 (6,8%), прочие солидные опухоли — также у 5 (6,8%) пациентов.

Пациентов с гемобластомами было 4 (5,4%), из них с острым лимфобластным лейкозом — 2, с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой — по одному пациенту. Такое незначительное число больных с гемобластомами обусловлено не только весомыми успехами, достигнутыми в лечении данного вида патологии, но и тем фактом, что большинство инкурабельных больных с лейкозами получали паллиативную медицинскую помощь в условиях тех стационаров, где им ранее проводилась специализированная терапия.

**Таблица.** Нозологические формы новообразований у пациентов (n=74), получавших паллиативную помощь в СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)» в 2010–2015 гг.

Нозологическая форма	Годы						Всего (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
	Пациенты, n						
Опухоли головного мозга	6	7	3	6	1	4	27 (36,5)
Нейробластома	-	-	1	-	-	4	5 (6,7)
Опухоль Юинга	-	-	1	1	3	3	8 (10,8)
Остеосаркома	-	1	-	1	3	1	6 (8,1)
Опухоли печени	-	-	-	1	2	1	4 (5,4)
Лимфома Ходжкина	-	-	-	-	1	-	1 (1,4)
НХЛ	-	-	1	-	-	-	1 (1,4)
Опухоли почек	-	-	-	1	-	2	3 (4,0)
Герминогенные опухоли	-	-	-	1	2	2	5 (6,8)
Саркомы мягких тканей	1	2	-	7	1	-	11 (14,9)
Ретинобластома	-	-	-	1	-	-	1 (1,4)
Лейкоз	-	-	-	1	-	1	2 (2,7)
<b>Итого</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>74 (100)</b>

Примечание. НХЛ — неходжкинские лимфомы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность пребывания пациентов в хосписе колебалась от 1 до 130 дней, составляя в среднем для пациентов с новообразованиями ГМ 34,6, с опухолями костей — 42,4, с опухолями мягких тканей — 30,5, с опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства — 19,3 койко-дня.

**Группа пациентов с опухолями ГМ** была не только наибольшей по численности, но и самой тяжелой по состоянию больных. Все пациенты с новообразованиями этой локализации были госпитализированы в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, при этом находились в сознании и сохраняли способность адекватно отвечать на вопросы лишь 6 (22,2%) из 27 больных. В состоянии оглушения (сопора) поступили в стационар 14 (51,8%) пациентов, а остальные находились в коме различной степени тяжести. Таким образом, как и в исследовании М. Kuhlen с соавт. [1], нарушение сознания было одним из ведущих поздних симптомов у пациентов с опухолями центральной нервной системы, но немецкие коллеги отмечают частоту этой группы симптомов у 75% пациентов в последнюю неделю жизни, тогда как среди анализируемой в исследовании группы эти симптомы с частотой 78% наблюдались в более ранние сроки, при этом средняя длительность пребывания в стационаре достигала 30,5 дней.

Выраженные неврологические нарушения в виде парезов конечностей отмечались у 16 (59,3%) из 27 пациентов (у 12 — спастические тетрапарезы, у 2 — гемипарезы, у 2 — парезы нижних конечностей). Выраженное ограничение подвижности пациентов и хаотические движения конечностей существенным образом затрудняли уход за ними. Очаговая симптоматика в результате парезов черепно-мозговых нервов зарегистрирована при поступлении в детский хоспис у 14 (51,9%) пациентов, судорожный синдром — у 7 (25,9%).

Отметим, что 20 (74,1%) пациентов не могли самостоятельно пить и принимать пищу, в связи с чем получали энтеральное питание через назogaстральный зонд. Снижение массы тела различной степени выраженности имело место у 13 (48,1%) пациентов, но истинная кахексия отмечена в историях болезней только у 3 (11,1%) больных. В то же время особенности консервативного лечения этой категории больных с длительным использованием кортикостероидов и проведением краниального или краниоспинального облучения являлись причиной избыточной массы тела как проявления синдрома Иценко–Кушинга у 8 (29,6%) из 27 больных. Говоря о состоянии желудочно-кишечного тракта, следует также отметить склонность к запорам у 9 (33,3%) пациентов, что связано с применением наркотических анальгетиков.

Характерными для инкурабельных больных с опухолями ГМ были и температурные реакции.

При этом у 6 (22,2%) пациентов отмечалась субфебрильная лихорадка, а у 8 (29,6%) регистрировались эпизоды фебрильной температуры тела, которые были связаны не только с инфекционными процессами (у 1 пациента — пневмония, у 2 — инфекция мочевыводящих путей, у 3 — пролежни различных локализаций), но и в 3 случаях с проявлениями дизэнцефальных кризов.

Болевой синдром как один из наиболее частых в конце жизни у детей с экстракраниальными солидными опухолями был зарегистрирован при госпитализациях лишь в 10 (37,0%) случаях. При этом у 7 пациентов отмечалась головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой (как проявление гипертензионного синдрома), а 3 пациентов беспокоила боль в других частях тела. М. Kuhlen с соавт. [1] отмечали, что более 80% больных с опухолями ГМ на поздних стадиях нуждались в использовании обезболивающих препаратов и более 60% — в наркотических анальгетиках. Среди анализируемой в нашем исследовании группы препараты с анальгетическим эффектом использованы только в 17 (63%) случаях, а наркотические анальгетики — в 4 (14,8%)х.

Наличие каких-либо видимых или пальпируемых проявлений первичной опухоли или ее метастазов отмечено лишь у 2 (7,4%) из 27 больных. В одном случае определялись конгломераты метастатически измененных шейных лимфатических узлов, в другом — опухолевидное образование в области черепа.

**Больные со злокачественными опухолями костей** составили вторую по численности группу — 14 (18,9%) пациентов (средний возраст 12,7 года). При поступлении в стационар состояние больных оценивалось как тяжелое или крайней степени тяжести, но все пациенты были в сознании. Из 14 пациентов 10 (71,4%) не могли ходить, а у 6 (42,8%) из них наблюдалось вынужденное положение в кровати, связанное с болевым синдромом. Пролежни отмечены лишь у 1 пациента. У всех пациентов этой группы болевой синдром был локализован в области местного рецидива опухоли либо метастатических очагов. Все дети еще до госпитализации в хоспис получали общепринятую «ступенчатую» противоболевую терапию, при этом при поступлении подавляющему большинству требовались наркотические анальгетики. Необходимо подчеркнуть, что из 14 пациентов с костными саркомами у 7 (50%) первичная опухоль имела центральную (аксиальную) локализацию (позвонки и кости таза), при которой возможности хирургического лечения и лучевой терапии крайне ограничены, что обуславливает высокую частоту местных рецидивов.

Интенсивный болевой синдром является одним из наиболее частых симптомов (60–75% случаев) в конце жизни этих детей, трудно купируется, что

подтверждается не только литературными данными, но и результатами нашего исследования [2–4]. Нами не найдено публикаций, касающихся оценки поздней симптоматики у детей с костными саркомами, обычно их рассматривают вместе с другими солидными опухолями.

Наличие метастазов в легких при поступлении в хоспис документально подтверждено у 12 (85,7%) из 14 пациентов этой группы, тогда как выраженная дыхательная недостаточность в последние дни перед смертью отмечена у всех пациентов. Однако при госпитализации в хоспис одышка, сопровождающаяся непродуктивным кашлем, была отмечена лишь в 6 (42,8%) случаях. Ни у кого из пациентов не было клинически выраженного экссудативного плеврита, требовавшего плевральных пункций или дренирования плевральных полостей, при этом у одной пациентки были «пассивно» дренированы обе плевральные полости из-за множественных повторных двусторонних пневмотораксов. После достижения эффекта от талькового плевродеза дренажи были удалены.

Помимо вышеуказанных симптомов, пациентов беспокоили слабость, быстрая утомляемость, лихорадка, бледность кожных покровов, снижение аппетита. Выраженное снижение массы тела фиксировалось значительно реже, чем у больных с новообразованиями ГМ — у 4 (28,6%) из 14; в зондовом питании нуждался только 1 подросток.

Распространенным поздним симптомом у детей с костными опухолями было повышение температуры тела — у 9 (64,3%). При этом в 5 случаях регистрировались эпизоды фебрильной лихорадки, а у 4 пациентов был выраженный субфебрилитет.

Из 10 больных **со злокачественными опухолями мягких тканей** у 6 (60%) была диагностирована РМС. Все пациенты были госпитализированы в тяжелом состоянии, но в сознании, несмотря на то, что у 3 (30%) имелось метастатическое поражение головного мозга. При этом 4 (40%) пациентов не могли самостоятельно передвигаться. У 8 (80%) отмечена гипотрофия разной степени тяжести, но случаев кахексии не зафиксировано. Зондовое питание получали 3 пациентов.

У всех детей из этой группы определялись рецидивные или метастатические опухолевые образования, при этом у 3 из них их последующий прогрессивный рост сопровождался эпизодами кровотечений из опухоли. Болевой синдром отмечен также у всех пациентов.

Лихорадка зарегистрирована у 4 (40%) из 10 больных, при этом у 3 из них наблюдалась гипертермия до 38–39°C, а у 1 — субфебрильная температура тела. Одышка в покое была выражена у 2 пациентов, хотя метастатическое поражение легких имели лишь 4 ребенка. Редко наблюдались симптомы, зависящие в основном от локализации рецидивной опухоли или метастазов: затруднение

носового дыхания, гнусавость голоса, экзофтальм, асцит и др.

Паллиативная медицинская помощь 18 больным (средний возраст 5,3 года) оказывалась в связи с прогрессированием **злокачественных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства**, из них у 4 (22,3%) были диагностированы опухоли печени, у 3 (16,6%) — нефробластомы, у 5 (27,7%) — нейробластомы, у 4 (22,3%) — герминогенные опухоли; у 2 (11,1%) пациентов опухоли не были гистологически верифицированы. При поступлении в стационар состояние всех детей было расценено как тяжелое. Сознание было сохранено у 16 (88,8%) больных, а 2 (11,2%) находились в состоянии оглушения, что было связано с выраженной опухолевой интоксикацией и развивающейся полиорганной недостаточностью. Снижение аппетита с выраженным уменьшением массы тела зарегистрировано у 13 (72,2%) больных, а у 3 из них диагностирована кахексия. В зондовом питании нуждались 4 пациентов. У 1 ребенка имелись выраженные проявления афтозного стоматита, не связанные с проведением специфического лечения.

Выраженный болевой синдром наблюдался у 14 (77,8%) пациентов из 18, при этом боль в животе беспокоила 10, у остальных была локализована в грудной клетке или конечностях.

В этой группе больных наиболее частым проявлением опухолевого процесса было увеличение объема живота — у 11 (51,1%), сопровождавшееся значительным увеличением размеров печени (у 5; 27,8%) или выраженным асцитом (у 3; 16,7%). При визуальном осмотре живота у 7 (38,9%) пациентов обращала на себя внимание расширенная подкожная венозная сеть на передней брюшной стенке, у 3 (16,7%) — отечность нижней части живота, промежности, половых органов и нижних конечностей, что было обусловлено выраженным сдавлением (или тромбозом) магистральных сосудов. Иктеричность кожи и склер отмечена в 6 (33,3%) случаях. Частым (50%; у 9 из 18) и характерным для этих пациентов симптомом была дыхательная недостаточность, связанная, на наш взгляд, не только и не столько с метастатическим поражением легких, зафиксированным у 13 пациентов, сколько с уменьшением объема легких за счет повышенного внутрибрюшного давления и высокого стояния диафрагмы. Большая часть детей пребывала в вынужденном полусидячем положении. Навязчивый непродуктивный кашель был зарегистрирован у 2 пациентов.

Температурная реакция наблюдалась лишь у 4 (22,2%) из 18 детей, при этом с фебрильной и субфебрильной лихорадкой было по 2 больных.

Анализируя специальную литературу, можно отметить, что исследователи, описывая поздние симптомы при злокачественных новообразова-

ях у детей, практически не упоминают об изменениях температуры тела. Лишь М. Pritchard с соавт., основываясь на опросе родителей 52 умерших детей, отмечают температурную реакцию у 8% больных [3]. Среди 74 пациентов лихорадка, связанная с основным заболеванием или инфекционными процессами в зависимости от нозологических форм опухолей, была отмечена в 20–64% случаев. При этом чаще отмечались эпизоды фебрильной лихорадки и преимущественно у больных с опухолями костей и мягких тканей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше публикаций, касающихся оказания паллиативной помощи incurable пациентам с онкологическими заболеваниями [5–11]. Значительная часть из них посвящена вопросам качества оказания паллиативной помощи, месту проведения, социальным аспектам, взаимоотношениям участников. Нам встретилось лишь несколько публикаций, связанных с оценкой поздних симптомов опухолей у детей, имеющих целью описать выраженность тех или иных проявлений и клиническую картину в терминальных стадиях опухолевых заболеваний или дать оценку качеству оказания медицинской помощи, то есть возможности купирования сим-

птомов [1, 12–14]. Эти исследования основаны преимущественно на данных опросов родителей, чьи дети умерли от онкологических заболеваний. На наш взгляд, в этом заключался определенный недостаток, поскольку они отражали в основном субъективное мнение родителей, уделявших большее внимание психологическим симптомам, тогда как данные, полученные из историй болезни стационарных пациентов хосписа, более объективны.

Учитывая вышеизложенное, считаем необходимым развивать сеть учреждений паллиативной помощи, что снизит нагрузку в соматических отделениях и позволит обеспечить надлежащий уровень медицинской помощи пациентам в терминальных состояниях.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность генеральному директору АНО «Детский хоспис», заместителю генерального директора СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)» протоиерею Александру Евгеньевичу Ткаченко за помощь в подготовке данной статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhlen M, Hoell J, Balzer S, et al. Symptoms and management of pediatric patients with incurable brain tumors in palliative home care. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;20(2):261–9.
2. Theunissen JMJ, Hoogerbrugge PM, van Achterberg T, et al. Symptoms in the palliative phase of children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:160–5.
3. Pritchard M, Burghen E, Srivastava DK, et al. Cancer-related symptoms most concerning to parents during the last week and last day of their child's life. *Pediatrics.* 2008;121(5):1301–1309.
4. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C, et al. Symptoms and distress in children with advanced cancer: prospective patient-reported outcomes from the PediQUEST Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1928–35.
5. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. Под ред. А.С. Симаходского, прот. А. Ткаченко, Л.В. Эрмана. Санкт-Петербург. 2014. 195 с.
6. Ульрих Г.Э. Лечение хронической боли у детей с онкологическими заболеваниями. Санкт-Петербург. 2013. 31 с.
7. Яцишин С.М., Микляева А.В., прот. А. Ткаченко, Кушнарева И.В. Паллиативная помощь детям. Санкт-Петербург. 2014. 380 с.
8. Vern-Gross TZ, Lam CG, Graff Z, et al. Patterns of end-of-life care in children with advanced solid tumor malignancies enrolled on a palliative care service. *J Pain Symp Management.* 2015;50(3):305–12.
9. Ito Y, Okuyama T, Ito Y, et al. Good death for children with cancer: a qualitative study. *Jpn J Clin Oncol.* 2015Apr;45(4):349–55.
10. Van der Geest IM, van den Heuvel-Eibrink MM, van Vliet LM, et al. Talking about death with children with incurable cancer: perspectives from parents. *Pediatr.* 2015Dec;167(6):1320–6.
11. Kassam A, Skiadaresis J, Alexander S, Wolfe J. Differences in end-of-life communication for children with advanced cancer who were referred to a palliative care team. *Pediatr Blood Cancer.* 2015Aug;62(8):1409–13.
12. Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(5):326–33.
13. Ullrich CK, Dussel V, Hilden JM, et al. Fatigue in children with cancer at the end of life. *J Pain Symp Management.* 2010;40(4):483–94.
14. Heath JA, Clarke NE, Donath SM, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer: an Australian perspective. *Med J Aust.* 2010Jan18;192(2):71–5.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Пунанов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансплантологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, врач детский онколог СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

**Адрес:** 192131, Санкт-Петербург, ул. Бабушкина, д. 56А, **тел.:** +7 (931) 250-42-80,

**e-mail:** punanovyu55@yandex.ru

**Сафонова Светлана Александровна**, кандидат медицинских наук, главный внештатный детский специалист онколог Комитета здравоохранения Ленинградской области, врач детский онколог СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

**Адрес:** 192131, Санкт-Петербург, ул. Бабушкина, д. 56А, **тел.:** +7 (921) 427-50-76

**Венчикова Ирина Георгиевна**, врач-педиатр СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

**Адрес:** 192131, Санкт-Петербург, ул. Бабушкина, д. 56А, **тел.:** +7 (951) 678-02-45

**Минченко Светлана Ивановна**, начальник медицинской части СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

**Адрес:** 192131, Санкт-Петербург, ул. Бабушкина, д. 56А, **тел.:** +7 (911) 950-23-56

**Рыков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

**Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

## Визит представителей РОДО в регионы

**С февраля по апрель 2016 г. состоялись официальные визиты Президента Общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов» (РОДО), главного внештатного детского специалиста онколога Минздрава России, академика РАН, профессора В.Г. Полякова и исполнительного директора РОДО, научного сотрудника НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. мед. наук М.Ю. Рыкова в Тульскую, Архангельскую и Саратовскую области.**

**В** Туле основной задачей визита был аудит оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Состоялись также встречи с Главой администрации города Тулы Е.В. Авиловым, Министром здравоохранения Тульской области О.А. Аванесян, заместителем директора Департамента здравоохранения Министерства здравоохранения Тульской области Е.С. Дурновой, Председателем Комитета по государственному стро-

фикации специалистов и возможности их обучения по специальности «Детская онкология» на кафедре детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России. Учитывая кадровый дефицит и ограниченный в некоторых вопросах опыт врачей Тульской детской областной клинической больницы, были намечены пути оптимизации и маршрутизации детей с онкологическими заболеваниями из Тульской области в федеральные клиники. В частности, заключено соглашение о направлении пациентов с солидными опухолями на лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также об оперативном и своевременном консультировании врачей и пациентов специалистами нашего центра. Вместе с тем, учитывая строительство нового корпуса Тульской детской областной клинической больницы, где планируется открытие отделения онкологии на 20 коек (в настоящее время для лечения этой категории пациентов выделено 10 коек),

54



Администрация города Тулы.  
Слева направо: Е.В. Авилов, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков

ительству, безопасности и местному самоуправлению Тульской областной думы В.А. Трифоновым, главным врачом ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница» Л.И. Котик, главным врачом ГУЗ «Тульский областной хоспис» Э.Ш. Каражаевой.

С Е.В. Авиловым, О.А. Аванесян и Л.И. Котик были обсуждены важнейшие для здравоохранения Тульской области вопросы: повышение квали-



ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница».  
Слева направо: М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков, Л.И. Котик, Е.С. Митрофанова, Т.Ф. Пашко

были намечены пути по предотвращению оттока квалифицированных специалистов в федеральные научно-исследовательские институты Москвы. В частности, в настоящее время таким специалистам выделяется единовременная материальная помощь в размере от 500 до 800 тыс. руб. (для врачей с наиболее дефицитными для области специальностями, например детских онкологов), а администрация города Тулы предоставляет им жилую площадь. По мнению Е.В. Авилова и О.А. Аванесян, подобные меры положительно сказываются на привлечении молодых специалистов.



Министерство здравоохранения Тульской области.  
Слева направо: М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков, О.А. Аванесян, Е.С. Дурнова



ГУЗ «Тульский областной хоспис».  
Слева направо: Е.С. Митрофанова, Л.А. Богачёва,  
Э.Ш. Каражаева, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков

Министром здравоохранения Тульской области было принято решение о закупке для нужд детской клинической больницы современных мультиспирального компьютерного и магнитно-резонансного томографов, что существенно повысит диагностический и лечебный потенциал учреждения. В настоящее время ведутся подготовительные работы для монтажа закупаемого оборудования. По результатам встреч было принято решение о проведении курса лекций по детской онкологии специалистами кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России и НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Лекциям и обучающим семинарам будет в значительной мере способствовать развитая в регионе телемедицин-

ская сеть, позволяющая в режиме реального времени транслировать выступления специалистов в большинство лечебных учреждений области.

Одним из интереснейших событий стал визит в Тульский областной хоспис, являющийся вторым открывшимся в России государственным учреждением подобного типа. Хоспис расположен в поселке Ломинцевский Щекинского района Тульской области, в здании, где до 2007 г. располагалась Ломинцевская городская больница. Главным врачом Эльмирой Шамильевной Каражаевой, академиком РАН В.Г. Поляковым и сотрудниками хосписа был проведен совместный обход. Учреждение располагает 30 койками, 5 из которых выделены для оказания паллиативной помощи детям. В штате учреждения работают 57 сотрудников, из них трое имеют высшее медицинское образование. Еще четверо специалистов являются внешними совместителями. Помимо этого, кандидат медицинских наук врач-онколог и психотерапевт Татьяна Витальевна Орлова проводит с пациентами хосписа занятия по терапии творческим самовыражением по методике М.Е. Бурно.

Усилия Эльмиры Шамильевны, руководимого ею коллектива и поддержка администрации Тульской области позволили создать, без преувеличения, передовое учреждение, оснащение которого не уступает хосписам других стран, а накопленный опыт является одним из наиболее ценных в России.

Российское общество детских онкологов выражает искреннюю благодарность и признательность администрации Тульской области за помощь в организации данного визита.

\* \* \*

В Архангельске в ходе визита состоялись встречи с заведующим кафедрой детской хирургии, деканом педиатрического факультета ФГБУ «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главным внештатным детским специалистом онкологом Министерства здравоохранения Архангельской области, докт. мед. наук, проф. И.А. Турабовым, заместителем главного врача ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (АОДКБ) по хирургии, канд. мед. наук М.В. Стройковым, заведующим онкологическим отделением химиотерапии опухолей АОДКБ В.А. Митрофановым, врачами отделения Н.А. Григорьевой и А.С. Улановой.

АОДКБ — единственное медицинское учреждение в Архангельской области, занимающееся лечением детей с онкологическими заболеваниями. Специализированное отделение в составе больницы было основано 14 мая 2001 г. учеником академика Л.А. Дурнова — проф. И.А. Турабовым, который возглавлял его до 2006 г. В настоящее время Иван Александрович заведует

кафедрой детской хирургии, расположенной на базе АОДКБ, и продолжает курировать пациентов отделения.



ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова».  
Слева направо: И.А. Турабов, Н.А. Григорьева, М.Ю. Рыков,  
В.А. Митрофанов, А.С. Уланова

Состоялся совместный обход пациентов онкологического отделения химиотерапии опухолей, после которого был проведен подробный анализ историй болезни детей с солидными опухолями, получавших лечение в 2011–2015 гг.

\* \* \*

В ходе визита в Саратов состоялись встречи с заместителем Председателя Правительства Саратовской области М.В. Горемыко, Министром здравоохранения Саратовской области Ж.А. Никулиной, заместителем Министра здравоохранения Саратовской области О.В. Полыниной, главным врачом ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» (СОДКБ) д.м.н. М.Ю. Свиначевым, заместителем главного врача СОДКБ по медицинской части С.Н. Леоновой, заведующей детским онкологическим отделением Е.Ю. Бажановой, сотрудниками больницы. В ходе встреч обсуждались вопросы совершенствования организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. М.В. Горемыко отметил, что администрация области уделяет повышенное внимание вопросам, связанным с лечением этой категории пациентов.

Была достигнута договоренность о проведении в Саратовской области выездного цикла повышения квалификации сотрудниками кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России для специалистов педиатрического профиля. Министр здравоохранения Ж.А. Никулина подчеркнула важность подобных мероприятий, направленных на повышение онкологической настороженности врачей. Вместе с тем, существенной проблемой является отсутствие в области достаточного количества детских онкологов. Например, в СОДКБ работают лишь два врача, имеющих такую специализацию.

СОДКБ — единственное лечебное учреждение в Саратовской области, оказывающее медицинскую помощь детям с солидными опухолями. Хотя детское онкологическое отделение располагает лишь 8 койками, расположенными в одной палате, а также 2 койками, расположенными в отделении

Можно утверждать, что, несмотря на некоторые имеющиеся недостатки, характерные для многих регионов и связанные с недостатком финансирования, организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Архангельской области находится на высоком уровне.



ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница». Слева направо: С.Н. Леонова, Е.Ю. Бажанова, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков, М.Ю. Свиначев

реанимации и интенсивной терапии СОДКБ, в июне 2016 г. планируется открытие нового корпуса на 100 коек, где для лечения детей с онкологическими заболеваниями выделено 12 коек и несколько палат.

Таким образом, несмотря на имеющиеся сложности, связанные с отсутствием некоторых видов медицинского оборудования и дефицитом кадров, специалисты СОДКБ успешно занимаются лечением детей с онкологическими заболеваниями. Уверены, что поддержка, оказываемая администрацией Саратовской области, будет способствовать улучшению сложившейся ситуации.

РОДО выражает искреннюю благодарность и признательность Министру Правительства Саратовской области — Руководителю Представительства Правительства Саратовской области при Правительстве Российской Федерации А.В. Максимову за помощь в организации данного визита.

*Исполнительный директор РОДО,  
канд. мед. наук М.Ю. Рыков*

# Отделению химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова — 50!

29 сентября 2016 г. у нас юбилей! Отделению химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России исполняется 50 лет.

**П**олвека — время расцвета, полного раскрытия сил человеческой личности. Полвека для отделения — это возраст зрелости и мудрости.

Рождение отделения тесно переплетено с рождением детской онкологии как специальности. Начало исследований лекарственного лечения детей со злокачественными опухолями неразрывно связано с американским ученым Сиднеем Фарбером, который одним из первых начал борьбу с детским раком. В 1947 г. состоялись успешные клинические испытания химического вещества, разновидности антифолата — аметоптерина. Тогда же в умах ученых возникла мысль о возможности лечения детей с агрессивно протекающими системными злокачественными опухолями химическими препаратами. В 50-е гг. прошлого столетия началась противораковая кампания, увенчавшаяся успешными испытаниями трех- и четырехкомпонентных схем полихимиотерапии. Были открыты цитостатические свойства метотрексата для терапии больных лейкозами и другими формами рака, выявлены противоопухолевые свойства адренокортикотропного гормона. Открытие других препаратов, таких как противоопухолевые антибиотики, алкилирующие средства, алкалоиды барвинка, нитрозомочевина, гормоны, ферменты, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы и др., дало надежду на полное излечение от рака. Первые детские онкологические отделения в России начали открываться в Москве: 20 января 1962 г. в Морозовской больнице отделение на 20 коек возглавил Л.А. Дурнов, а в 1964 г. Н.С. Кисляк там же было организовано отделение гематологии. В Ленинграде детские койки появились на базе отделения общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 1965 г. В 1966 г. приказом № 114 по НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было организовано отделение опухолей детского возраста, рассчитанное на 40 коек. Первым его руководителем стал потомственный врач Генрих Арсеньевич Федореев. В 1968 г. под его председательством был проведен первый в СССР Всесоюзный симпозиум «Вопросы организации онкологической помощи детям», посвященный лечению детей с опухолевыми заболеваниями. Основными направлениями исследований сотрудников детского отделения и института

в целом были изучение заболеваемости детей злокачественными опухолями, разработка и совершенствование методов диагностики, изучение возможных методов лечения. Многие были еще не известны. По примеру Москвы и Ленинграда начали открываться детские онкологические отделения в Киргизском и Казахском научно-исследовательских институтах онкологии и радиологии.

С 1980 г. отделение возглавил докт. мед. наук, проф. Борис Александрович Колыгин. Никому тогда не известный молодой специалист из Вологодской области сумел организовать детскую онкологическую службу в Ленинграде на основе детальной научной разработки различных разделов онкопедиатрии, организации диагностики, лечения и диспансерного наблюдения. Большое внимание было уделено созданию архивных данных обо всех онкологических больных, лечившихся в отделении. Много сил Борис Александрович потратил на укрепление и развитие связей детских онкологов и гематологов. В 70–80-е гг., когда химиотерапия еще не утвердилась окончательно в практике онколога, под руководством Б.А. Колыгина разрабатывались методики клинических испытаний, велась объективная оценка эффективности действия противоопухолевых препаратов. В то время основными противоопухолевыми препаратами были алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, которые чаще всего применялись в монорежимах. Первые в России клинические исследования комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов платины значитель-



Открытие отделения опухолей детского возраста в Институте онкологии АМН СССР, сентябрь 1966 г.

но повысили выживаемость больных с герминогенными опухолями, остеогенной саркомой.

Наиболее значительные научные результаты были получены ученым в области исследования лимфогранулематоза, разработаны принципы рискадаптированной терапии этого заболевания, показаны возможности излечения таких больных с минимальными цитостатическими и лучевыми нагрузками. Результаты научных исследований и клинических разработок Б.А. Колыгина изложены более чем в 250 научных публикациях, вышедших в нашей стране и за рубежом.

С 2004 по 2015 г. отделение возглавлял докт. мед. наук, проф. Юрий Александрович Пунанов. Под его руководством были внедрены многокомпонентные агрессивные варианты полихимиотерапии. Следует отметить, что новые подходы к терапии пациентов со злокачественными опухолями позволили не только повысить уровень выживаемости, но и существенно улучшить качество жизни излеченных детей. Ю.А. Пунанов способствовал развитию системы преемственности в работе врачей: так, с его помощью были налажены контакты с Институтом детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, где осуществляется этап высокодозной полихимиотерапии с различными видами трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В конце прошлого века в Санкт-Петербурге начал функционировать популяционный раковый регистр, в котором детей регистрируют отдельно от взрослых. В настоящее время одной из важнейших задач системы стала концепция создания детского популяционного ракового регистра Северо-Западного региона, призванного решать вопросы ведения базы данных больных от 0 до 14 лет со злокачественными новообразованиями, помогающего в расчетах стандартизованных, «грубых» и повозрастных показателей для формирования отчетности и анализа. Данный регистр позволит получать сведения и координировать работу всего Северо-Западного региона, включающего Санкт-Петербург, Ленинградскую, Архангельскую, Калининградскую, Мурманскую, Псковскую и Новгородскую области, а также республики Карелия и Коми.

Как главный внештатный детский онколог Ю.А. Пунанов способствовал развитию, становлению паллиативной службы в Санкт-Петербурге и в настоящее время курирует хосписное движение в северной столице. На современном этапе дети с неизлечимыми болезнями получают физические, эмоциональные, социальные и духовные виды помощи в Санкт-Петербургском государственном автономном учреждении здравоохранения «Хоспис (детский)». Правительством Санкт-Петербурга хоспису передана территория в г. Павловске для создания в будущем Центра добра и милосердия — стационара для пациентов, прибывших из регионов Российской Федерации.

С 2015 г. отделением руководит докт. мед. наук Светлана Александровна Кулева. На сегодняшний день перспективными направлениями в детской онкологии являются развитие молекулярно-генетической диагностики с поиском герминальных мутаций при наследственном раковом синдроме, определение спектра соматических мутаций в генах при спорадических злокачественных опухолях, поиск фармакогеномных маркеров, обуславливающих индивидуальную, генетически детерминированную чувствительность и резистентность к лекарственным препаратам. Все это оказалось возможным благодаря активному сотрудничеству с лабораторией молекулярной онкологии (руководитель — проф. Е.Н. Имянитов).

Новые знания о биологии опухолей, исследования в области иммунологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии позволяют разрабатывать препараты таргетного действия, нацеленные на конкретный ген или сигнальный путь клеток определенной опухоли. Препараты, в состав которых включены Т лимфоциты, моноклональные антитела, аутологичные дендритные клетки, стволовые клетки, проходят завершающие этапы клинических исследований и активно внедряются в практику. В отличие от традиционных цитотоксических агентов, воздействующих как на злокачественные, так и на здоровые клетки, таргетные препараты приводят к гибели только опухолевых клеток во всем организме, что дает надежду на полное излечение пациентов даже с далеко зашедшими распространенными стадиями заболевания. Важным и актуальным остается проведение исследований по фармакокинетике противоопухолевых препаратов, лечению миелосупрессии, коррекции общетоксического действия химиопрепаратов на организм детей, подростков и молодых взрослых. Разработка методов диагностики лекарственной непереносимости и токсичности улучшит качество терапии химиопрепаратами.

В научной сфере перспективны поддержание и пополнение криобанка паспортизированных линий клеток человека и животных для использования



Сотрудники отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Вверху слева направо: С.В. Иванова, Н.В. Антонова, С.Н. Бобренко, О.А. Крылова, О.Б. Субаева, М.П. Пименова, А.Ю. Юзефович, М.В. Кругликова, Е.М. Сенчуков, Г.В. Скворцова. Внизу слева направо: И.В. Коданева, А.О. Гогун, Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, Н.А. Сахарова, Т.А. Радькова, О.А. Баринаева.

в области иммунологии, фармакологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии; разработка технологий получения культур стволовых клеток, клеток-предшественников, их направленной дифференцировки. В этом отделении активно помогает Центр клеточных технологий (руководитель — докт. мед. наук И.А. Балдуева). В связи с заметным улучшением в последние десятилетия показателей долго-срочной выживаемости при большинстве злокачественных опухолей у детей актуальны более детальное изучение отдаленных последствий противоопухолевого лечения, проводившегося в детском и подростковом возрасте, а также разработка методов сохранения репродуктивного здоровья у детей, получающих лучевую и высокодозную химиотерапию, методов коррекции отсроченных эффектов противоопухолевого лечения. Кроме этого, необходима разработка единых программ профилактики и эффективных методик

популяционного скрининга онкологических заболеваний у детей в России. Значимо и оправданно объединение всех методов в единую систему с четкой маршрутизацией пациентов, преемственностью врачей и медицинских учреждений, возможностью поэтапного лечения и наблюдения.

Все эти перспективные направления пытается объять наше «зрелое» отделение, в котором трудятся молодые сотрудники.

За свою полувековую историю отделение прошло большой и трудный путь, но ни при каких обстоятельствах оно не опускало знамени борьбы с онкологическим недугом.

С.А. Кулева

**Редколлегия журнала «Онкопедиатрия» присоединяется к поздравлениям и от всей души желает коллегам дальнейших успехов и побед во благо здоровья детей!**

## Интернет-портал «Единый справочный центр «Детская онкология РФ»»

59

Интернет-портал «Единый справочный центр «Детская онкология РФ»» (<http://pediatriconcology.ru>) — это информационный ресурс для семей, где есть дети с онкологическими заболеваниями, а также для специалистов здравоохранения, сталкивающихся в своей работе с онкопатологией.

В лечении детей с онкологическими заболеваниями к настоящему времени достигнуты значительные успехи. Однако шансы на успех тем выше, чем раньше поставлен диагноз и назначено лечение. Именно поэтому своевременный доступ к актуальной информации играет важнейшую роль.

Интернет-портал был создан в 2011 г. по инициативе Президента Общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов», главного внештатного детского специалиста онколога Минздрава России, академика РАН, профессора Владимира Георгиевича Полякова. Все эти годы поддержку сайту оказывают благотворительный фонд «ОМК-Участие» и профессиональная сеть медицинских специалистов Клуба практикующих врачей iVrach.com.

За годы своего существования сайт стал местом, где семьи, в которых есть дети с онкологическими заболеваниями, могут получить информационную и психологическую поддержку, а также ответы на свои вопросы от специалистов-онкологов. В частности, для родителей и пациентов на сайте представлена следующая информация:

- ответы на наиболее частые вопросы родителей;
- контактная информация медицинских учреждений, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями;
- истории детей, достигших ремиссии;
- новости и события в онкопедиатрии;
- календарь внелечебных, в том числе благотворительных, мероприятий для пациентов клиники НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
- форум для родителей и мн. др.

С помощью сайта врачи из различных клиник и регионов могут профессионально совершенствоваться, узнавать о новых методах диагностики и лечения, обмениваться с коллегами информацией о сложных случаях. На сайте также представлен закрытый информационно-образовательный раздел, включающий интерактивные обучающие модули по детской онкологии для врачей и среднего медицинского персонала, электронные версии журнала «Онкопедиатрия».



## Александр Иосифович Салтанов



5 февраля 2016 г. ушел из жизни заведующий отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член-корр. РАН, профессор Александр Иосифович Салтанов.

А.И. Салтанов родился 9 июня 1938 г. в Москве. Окончил педиатрический

факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (1962) и в течение ряда лет работал в ДГКБ № 1 (Морозовской) г. Москвы врачом-анестезиологом. По конкурсу был принят на работу в ИЭИКО АМН СССР (ныне ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) в должности младшего научного сотрудника. Кандидатская (1969) и докторская (1975) диссертации были посвящены вопросам анестезиологии и реанимации у детей, больных онкологическими заболеваниями. После переезда детского онкологического отделения из Морозовской больницы в новый корпус РОНЦ (1976) молодой ученый возглавил службу анестезиологии-реанимации. Спустя 6 лет А.И. Салтанову предложили возглавить отделение анестезиологии НИИ клинической онкологии РОНЦ. В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Александр Иосифович вернулся только спустя 16 лет и с тех пор являлся бессменным руководителем отделения анестезиологии и реанимации.

А.И. Салтанов был ведущим специалистом в России по проблемам анестезиологии и интенсивной терапии в онкологии, педиатрии и нутрициологии. Именно Александру Иосифовичу принадлежит заслуга в создании отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии — первого в нашей стране, специализирующегося на помощи онкологическим больным детского возраста. А.И. Салтанов под руководством академика РАМН Л.А. Дурнова принимал активное участие в создании НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Александр Иосифович руководил приоритетными направлениями в науке, внес весомый вклад в проблему адекватного обезболивания, лечения больных в критических состояниях и обеспечение защиты организма больного ребенка на всех этапах лечения. Практической реализацией научных исследований является внедрение новых методик общей и регионарной анестезии, инфузионной терапии и клинического питания в практику онкологии.

За время работы в НИИ ДОГ Александр Иосифович проявлял незаурядные организаторские способности по координированию и развитию службы анестезио-

логии, реанимации и интенсивной терапии. Благодаря его усилиям стало возможным полноценное анестезиологическое обеспечение различных диагностических исследований у пациентов соответствующего возраста, была оптимизирована работа анестезиологических бригад вне операционного блока.

А.И. Салтановым опубликовано 400 научных работ, из них 9 монографий и руководств, 18 глав в монографиях и руководствах. Он являлся главным редактором монографии «Интенсивная терапия. Национальное руководство». Под его руководством было защищено 30 диссертаций, из них 8 докторских.

А.И. Салтанов проводил активную научную и общественную работу: являлся членом Правления Федерации анестезиологии и реаниматологии РФ, членом ряда межведомственных Проблемных комиссий РАМН и МЗ РФ, в частности по новым лекарственным препаратам, применяемым в анестезиологии и реаниматологии, Фармкомитета РФ — «Анестезиология и реаниматология» и «Детская онкология», а также комиссий МЗ РФ и РАМН по клиническому питанию, членом правления МНОАР, членом специализированных Ученых советов по защите диссертаций Института хирургии им. А.В. Вишневского и НИИ общей реаниматологии РАМН, членом объединенного Ученого совета ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и НИИ общей реаниматологии РАМН.

А.И. Салтанов также являлся главным редактором журнала «Вестник интенсивной терапии», членом редколлегии журналов «Общая реаниматология», «Клиническая онкология и реаниматология», «Детская онкология», «Сопроводительная терапия», «Онкопедиатрия».

Заслуги ученого отмечены Почетной грамотой ВАК РФ. В 2002 г. он был удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ», награжден знаком «Отличнику здравоохранения», медалями «Ветеран труда», «К 850-летию Москвы».

Где бы ни находился и кем бы ни работал Александр Иосифович, он всегда относился к делу с огромной ответственностью, высоким профессионализмом и требовательностью к себе. Безупречный внешний вид, правильная и богатая речь, интереснейшие лекции для учащихся и не менее захватывающие беседы с коллегами, корректность — все это и многое другое связано в нашей памяти с его образом. Не было человека, которого он не покорила бы своей эрудированностью и отзывчивостью, своей точностью, душевностью и чувством юмора.

Коллектив ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выражает свои искренние соболезнования родным, близким и друзьям Александра Иосифовича. Живой памятью о нем станет развитие его наследия, поддержка творческой инициативы и движение вперед.

*Коллеги, ученики, друзья*



# От ранней диагностики — к эффективному лечению

***IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии состоится 15–17 июня 2016 г. в городе Минске (Республика Беларусь). Место проведения — Дворец Республики.***



**О**рганизаторы Съезда: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

**Председатель Съезда:** В.И. Жарко, Министр здравоохранения Республики Беларусь.

**Сопредседатель Съезда:** академик РАН, профессор М.И. Давыдов, Президент «Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии», главный онколог МЗ РФ, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

**Сопредседатель Съезда:** профессор О.Г. Суконко, директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Беларуси, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, председатель Общественного объединения «Белорусское общество онкологов».

Основная концепция Съезда — «От ранней диагностики — к эффективному лечению». Программа Съезда включает в себя тематические секционные заседания, пленарные лекции, ланч-симпозиумы, сателлитные симпозиумы и постерную сессию.

Съезд будет посвящен мультидисциплинарному подходу в диагностике и лечении злокачественных новообразований в странах СНГ, а также вопросам организации онкологической службы и достижениям фундаментальной онкологии.

В работе Съезда примут участие ведущие специалисты из России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Съезда планируется проведение Конкурса молодых ученых.

## Основные научные направления съезда

- Организация онкологической помощи населению
- Диагностика и лечение опухолей головы и шеи
- Актуальные вопросы детской онкологии
- Онкоортопедия
- Скрининг, ранняя диагностика и малоинвазивное лечение колоректального рака
- Меланома и другие опухоли кожи
- Онкомаммология: от скрининга к реабилитации
- Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний
- Диагностика и лечение злокачественных опухолей пищевода
- Диагностика и лечение злокачественных опухолей желудка
- Опухоли гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны
- Профилактика, скрининг, диагностика и лечение злокачественных новообразований женской репродуктивной системы
- Опухоли центральной нервной системы
- Опухоли легкого и средостения
- Отечественные противоопухолевые препараты
- Фундаментальная онкология
- Поддерживающая терапия в онкологии
- Онкогематология
- Паллиативная помощь

Регистрация участников на сайте [www.cis-oncology2016.org](http://www.cis-oncology2016.org).

Тезисы и работы на Конкурс молодых ученых представляются в электронном виде через официальный сайт Съезда: [www.cis-oncology2016.org](http://www.cis-oncology2016.org).

Техническим организатором Съезда является ООО «Д-МАЙС»

(тел./факс: +7 (495) 540-47-87, моб.: +7 (916) 196-50-16, e-mail: [ivankova@d-mice.ru](mailto:ivankova@d-mice.ru), сайт: [www.d-mice.ru](http://www.d-mice.ru)).

# Детям сложно терпеть боль.

Особенно  
детям с онкологическими  
заболеваниями.

Отправьте SMS Вера 100\*  
на номер 9333

Помогите маленьким подопечным  
фонда «Вера»



фонд помощи  
хосписам

## Вера

\* сумма пожертвования 100 рублей списывается с вашего мобильного номера