

Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ

Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г. Выходит раз в три месяца. Распространяется бесплатно.

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

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Болигузова А.Н., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ

Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.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

Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., академик 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.

Исмаил-Заде Р.С. (Минск, Беларусь), д.м.н.

Казанцев А.П. (Москва), д.м.н.

Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.

Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.

Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.

Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.

Мошетова Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.

Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.

Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.

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.Г. (Екатеринбург), к.м.н.

Шилдс С. (Филадельфия, США), MD

Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

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, 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

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

Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель — Объединенная металлургическая компания)



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

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.

Индекс подписных изданий

Почты России — П4837

Электронная подписка на сайте:

www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.
Тел. +7 (499) 737-78-04.
Тираж 1300 экземпляров.

Oncopediatria

ISSN 2311-9977



Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014. The journal is published quarterly. Distributed free of charge.

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
Rykov M.Yu., MD

Associate editor

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

Executive secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

Boliguzova A.N, 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 academic 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)

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)

Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)

Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Dolgopolov I.S., MD, PhD (Moscow)

Fechina L.G., MD, PhD (Yekaterinburg)

Glekov I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)

Glybochko P.V., MD, PhD, prof., academician 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)

Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)

Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)

Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)

Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)

Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Moshetova L.K., MD, PhD, prof.,
academician of RAS (Moscow)

Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof.,
academician of RAS (Moscow)

Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)

Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (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)

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

Yarovoi A.A., MD, PhD (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, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia
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

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

Vitorgina 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 E., 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

Publisher

"Paediatrician" Publishers, LLC
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 Pochta Rossii catalogue:
index — П4837

Electronic subscription on sites

www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.
Number of printed copies: 1300.

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2018 / том 5 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- М.Ю. Рыков, И.А. Турабов, О.Г. Желудкова
5 ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ БАЗЫ ДАННЫХ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПИЛОТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.С. Грачёв, Е.В. Феоктистова, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина, Е.Ю. Яременко, Д.И. Шубин
13 ПРЕИМУЩЕСТВО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ACR TI-RADS КАК МЕТОДА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- Д.А. Звягинцева, С.А. Кулёва, Е.В. Цырлина, С.Н. Новиков
24 ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА
- О.П. Колбацкая, Т.В. Горбунова, Н.Н. Тупицын
32 ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА CD57+ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ РАЗВИТИИ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- М.Ю. Яницкая, И.А. Турабов, Т.В. Туробова
41 ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ДИАГНОСТИКИ ИНВАГИНАЦИИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, О.В. Горовцова, А.А. Яровой, С.В. Саакян, И.А. Летягин, Н.В. Матинян, А.В. Кукушкин, Л.А. Мартынов, И.В. Погребняков, О.А. Иванова, Ю.А. Серов, В.А. Яровая, И.В. Глеков, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин, В.Г. Поляков
51 НОВАЯ ЭРА ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМой В РОССИИ: МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- И.С. Долгополов, Г.З. Чкадуа
70 ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАКА: СМЕНА ПАРАДИГМЫ

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 75 СОВЕЩАНИЕ ГЛАВНЫХ ВНЕШТАТНЫХ ДЕТСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ОНКОЛОГОВ СУБЪЕКТОВ ЦФО**

ONCOPEDIATRIA / 2018 / volume 5 / № 1

CONTENTS

EDITORIAL

- Maxim Yu. Rykov, Ivan A. Turabov, Olga G. Zheludkova
5 SET-UP OF THE ELECTRONIC DATABASE OF PEDIATRIC CANCER PATIENTS IN PILOT MEDICAL FACILITIES: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

ORIGINAL ARTICLES

- Nikolai S. Grachev, Elena V. Feoktistiva, Igor N. Vorozhtsov, Natalia V. Babaskina, Ekaterina Yu. Iaremenko, Dmitrii I. Shubin
13 THE ACCURACY OF ACR TI-RADS CLASSIFICATION OF NECK ULTRASOUND AS A FIRST-LINE DIAGNOSTIC APPROACH FOR THYROID NEOPLASMS IN PEDIATRIC PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY
- Darya A. Zvyagintseva, Svetlana A. Kulyova, Evgenia V. Tsyrlina, Sergey N. Novikov
24 THYROID DYSFUNCTION AFTER RADIOTHERAPY IN CHILDREN WITH HODGKIN'S LYMPHOMA
- Olga P. Kolbatskaya, Tatiana V. Gorbunova, Nikolai N. Tupitsyn
32 A STUDY OF THE AMOUNT OF CD57+ CYTOTOXIC T-LYMPHOCYTES IN BONE MARROW ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF SMALL ROUND CELL SARCOMAS IN CHILDREN: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY
- Maria Yu. Yanitskaya, Ivan A. Turabov, Tatiana V. Turobova
41 ASSESSMENT OF CLINICAL SYMPTOMATOLOGY AND DIAGNOSTIC FEATURES OF INTESTINAL INTUSSUSCEPTION ASSOCIATED WITH MALIGNANT TUMOR IN CHILDREN: RESULTS OF THE RETROSPECTIVE NON-RANDOMIZED CONTROLLED STUDY
- Tatiana L. Ushakova, Igor A. Trofimov, Olga V. Gorovtsova, Andrey A. Yarovoy, Svetlana V. Saakyan, Ivan A. Letyagin, Nune V. Matinyan, Andrey V. Kukushkin, Leonid A. Martynov, Igor V. Pogrebnyakov, Olga A. Ivanova, Yuriy A. Serov, Vera A. Yarovaya, Igor V. Glekov, Eduard R. Virshke, Boris I. Dolgushin, Vladimir G. Polyakov
51 A NEW ERA OF ORGAN-PRESERVING TREATMENT IN PEDIATRIC INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA IN RUSSIA: A MULTICENTER COHORT STUDY

PROBLEMS. EXPERT OPINION

- Igor S. Dolgoplov, Georgy Z. Chkadua
70 IMMUNOTHERAPY AND IMMUNOPROPHYLAXIS FOR CANCER PATIENTS: PARADIGM SHIFT

FROM THE RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS

- 75 MEETING OF THE CHIEF GENERAL PEDIATRIC SPECIALISTS IN ONCOLOGY OF THE SUB-FEDERAL UNITS, CENTRAL FEDERAL DISTRICT**

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1861

М.Ю. Рыков^{1, 2}, И.А. Турабов³, О.Г. Желудкова⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

⁴ Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Российская Федерация

Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют достоверные статистические данные (заболеваемость, смертность, одногодичная летальность и т.д.), характеризующие состояние медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Это объясняется отсутствием единой электронной базы данных пациентов. **Цель исследования** — повышение достоверности статистических данных путем внедрения регистра детей с онкологическими заболеваниями. **Методы.** Разработана и внедрена в клиническую практику двух пилотных медицинских организаций электронная база данных детей с онкологическими заболеваниями, позволяющая вести учет пациентов с указанием диагноза, ключевых дат, катamnестических данных; анализировать протоколы полученного ранее лечения и его качество; составлять план лечения; получать информацию о доступности коек и количестве пациентов в различных медицинских организациях; проводить медицинские консультации с привлечением специалистов медицинских организаций третьего уровня. Для пациента (законных представителей пациента) предоставляется доступ к «личному кабинету», отражающему план лечения, включая график приема лекарственных средств, а также возможности маршрутизации. **Результаты.** За 6 мес функционирования (09.17–02.18) в электронную базу данных внесена информация о 75 пациентах, получавших лечение с 2017 г. по настоящее время. **Заключение.** Внедрение электронной базы данных во всех медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, позволит получать достоверные статистические данные, контролировать качество медицинской помощи и маршрутизацию пациентов. Это сократит расходы бюджетных средств и повысит выживаемость пациентов.

Ключевые слова: детская онкология, эпидемиология, злокачественные новообразования, статистика, канцер-регистр.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Турабов И.А., Желудкова О.Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):5–12. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1861)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время статистические данные, касающиеся злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации, не являются достоверными [1, 2], что существенно затрудняет планирование организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Помимо этого, необходимы регулярный контроль качества оказания медицинской помощи, а также оптимизация маршрутизации пациентов [3].

Для реализации изложенных выше целей разработана и внедрена в клиническую практику пилот-

ных медицинских организаций электронная база данных детей с онкологическими заболеваниями.

Электронная база данных

В процессе оказания плановой медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями часть медицинской помощи, которая связана с выполнением лекарственной терапии для конкретного пациента, может быть условно разделена на отдельные этапы, которые полностью либо частично циклически повторяются. Пример такого разбиения:

- определение потребности пациента в лекарственных препаратах (ЛП), в т.ч. в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями;
- определение доступности этих ЛП в местных условиях;
- назначение ЛП;
- введение ЛП;
- оценка ответа пациента на терапию.

В современной практике региональной системы здравоохранения эти подпроцессы существуют по отдельности, при этом зачастую не удается отследить их взаимосвязь (данные отсутствуют). В частности, не всегда удается проанализировать, была ли потребность в ЛП удовлетворена как в отношении конкретных пациентов, так и в целом для детей с онкологическими заболеваниями. При этом для одних участников процесса фактом удовлетворения потребности является размещение заказа с учетом планируемых конкретным пациентам доз, для других — получение ЛП пациентами в аптеке, а для третьих — введение ЛП пациенту.

Между тем в случае предоставления лекарственного обеспечения за счет средств федерального и регионального бюджета аспект адресности и подтвержденности фактов такой помощи является весьма важным для всех участников системы, и в первую очередь для распорядителей соответствующих бюджетов и контролирующих инстанций.

Автоматизируемые системой виды деятельности включают в себя:

- контроль актуальности определения (вычисления) текущей потребности региона в ЛП, поставляемых за счет федерального и/или регионального бюджета;
- прослеживание преемственности между потребностью в ЛП конкретных пациентов и итоговой реализацией этих ЛП, вплоть до введения конкретных единиц первичной упаковки ЛП;
- поддержание соответствия между назначением ЛП (в т.ч. дозами), медицинскими стандартами и клиническими рекомендациями;
- контроль соответствия между объемами и сроками предоставления в размещенных логистиче-

Maxim Yu. Rykov^{1, 2}, Ivan A. Turabov³, Olga G. Zheludkova⁴

¹ Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Radiology Moscow, Russian Federation

Set-up of the Electronic Database of Pediatric Cancer Patients in Pilot Medical Facilities: A Prospective Cohort Study

Background. At present, there is no reliable statistical data (morbidity, mortality, one-year mortality, etc.) that characterize the state of medical care for children with cancers in the Russian Federation seen in due to the lack of an universal electronic database of patients. **Objective.** Improve the reliability of statistical data. **Methods.** In the clinical practice of two pilot medical facilities, an electronic database of pediatric cancer patients was introduced which allows: keep patient records with a diagnosis, key dates, follow-up data; analyze the treatment received earlier and assess its quality; make a treatment plan; obtain information on the availability of beds and the number of patients in various medical facilities; perform medical consultations involving the of specialists of the third level medical institutions. Patient (or legal representatives of the patient), has access to the «private cabinet» which provides information on the treatment plan including a schedule for taking medicines, as well as routing possibilities. **Results.** In the period of 6 months (09.17–02.18), information on 75 patients who received treatment from 2017 to the present was put into the electronic database. **Conclusion.** The electronic database provides reliable statistical data, helps monitoring the quality of medical care and routing patients. This results in reducing the budget costs and improving the survival of patients.

Key words: pediatric oncology, epidemiology, malignant tumors, statistics, cancer registry.

(For citation: Rykov Maxim Yu., Turabov Ivan A., Zheludkova Olga G. Set-up of the electronic database of pediatric cancer patients in pilot medical facilities: a prospective cohort study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):5–12. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1861)

ских заказах на получение ЛП аптеками и медицинскими организациями (МО) реальной текущей потребности, определенной по назначениям;

- отслеживание фактического получения (в т.ч. введения, если применимо) пациентами ЛП, назначенных им ранее в рамках запланированных курсов лекарственной терапии, для ЛП предоставляемых за счет федерального и/или регионального бюджета;
- поддержание преемственности и обоснование необходимых корректирующих воздействий по факту расхождений между сформулированной в предыдущие периоды перспективной потребностью в ЛП на текущий период и текущей потребностью в этих ЛП;
- формулирование перспективной потребности на ЛП, поставляемые за счет федерального и/или регионального бюджетов.

Пользователи системы

- Врачи детские онкологи, осуществляющие назначение ЛП пациентам, внесение данных о пациентах в электронную базу данных;
- врачи МО по месту жительства пациентов, осуществляющие выписку льготных рецептов на назначенные ЛП;
- врачи стационарных МО и дневных стационаров, осуществляющие контроль за введением ранее назначенных ЛП;
- специалисты ответственных складов, отвечающие за контроль заказа и поступления ЛП, передачи их в аптеки и МО;
- главные внештатные специалисты регионов, отвечающие за контроль эпидемиологической ситуации по своим нозологиям, формирование перспективных планов по фармакологическому обеспечению региона на последующие (более года) периоды;
- специалисты уполномоченных исполнительных органов государственной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ, отвечающие за фармакологическое обеспечение пациентов и МО региона;
- иные участники процессов здравоохранения (главные врачи, заведующие отделениями МО);
- пациенты.

Виды автоматизируемой деятельности

Виды автоматизируемой деятельности индивидуальны для каждого участника процесса.

Для врача:

- подбор комплекта медицинских стандартов и клинических рекомендаций в соответствии с диагнозом и зафиксированными показателями состояния пациента;
- обоснование расчета дозировок ЛП для разовых введений и курсовых доз на основании клинических рекомендаций в соответствии с диагнозом и зафиксированными показателями состояния пациента;

- учет показателей состояния пациентов, значимых с точки зрения назначения, продолжения, отмены, корректировки доз курсов лекарственной терапии;
- обоснование расчета количества лекарственных препаратов в соответствии с существующими формами выпуска, необходимого для проведения назначаемого пациенту курса лекарственной терапии;
- формирование ведомости потребности в лекарственных препаратах;
- формирование стандартизованных форм предоставления / изменения / отзыва информации в регистры учета пациентов;
- фиксация фактов:
 - введения ЛП пациенту в соответствии с назначениями;
 - отмены отдельных введений (с обоснованием);
 - переноса сроков введения (с обоснованием);
 - разделения доз на редуцированные введения (с обоснованием);
 - нежелательных реакций (с уточнениями);
 - полной отмены курсов (с обоснованием и уточнением).

Для главного внештатного специалиста:

- подготовка информации и стандартизованных форм заявок на перспективную потребность в лекарственных препаратах, предоставляемых за счет федерального бюджета, и обоснование заявок в соответствии с требованиями [4, 5];
- контроль за дальнейшим лечением и наблюдением пациентов, в т.ч. за результатами лечения пациентов, получивших направления на госпитализацию в федеральные центры или по месту жительства; наблюдение состояния пациентов, выписанных после проведенных курсов лекарственной терапии под наблюдение районного специалиста по месту жительства; контроль своевременного обеспечения ЛП в МО для пациентов, направленных главным специалистом для прохождения курсов лекарственной терапии в стационары и дневные стационары по месту жительства.

Для специалиста отдела фармакологического обеспечения органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов Российской Федерации:

- формирование сводных ведомостей потребности в лекарственных препаратах по МО, нозологическим единицам и группам, региону в целом, каналам предоставления и финансирования;
- формирование стандартизованных форм предоставления / изменения / отзыва информации в регистры учета пациентов;
- маршрутизация форм от врача к специалисту, ответственному за ведение регистра.

Для специалистов фармаций и ответственных складов:

- формирование ведомостей потребности в ЛП, предоставляемых по льготным рецептам, для

своевременного предоставления в аптеки;

- уведомление пациентов о готовности ЛП по их назначению к выдаче в аптеках.

Для пациента:

- сбор информации по отдельным видам параметров состояния здоровья на основе утвержденных клиническими рекомендациями анкет и опросных листов (как, например, индекс собственной оценки состояния здоровья пациентом);
- уведомления (доступность препарата для выдачи и/или введения, наступления срока госпитализации, приглашение на запланированный осмотр врачом-специалистом).

Структура системы

Система состоит из следующих компонентов:

- 1) пользовательский интерфейс, функционирующий на устройствах пользователей;
- 2) ядро системы, представляющее собой многоуровневую структуру сервисов и ресурсов.

Непосредственное взаимодействие пользовательского интерфейса происходит с сервисами ядра, относящимися к верхнему уровню, — прикладными сервисами. В их число входят:

- сервис управления клиническими данными (кейсы);
- управление текущей потребностью в лекарственных препаратах (календарь);
- сервис взаимодействия участников и согласования запросов;
- управление перспективной потребностью в ЛП;
- база клинических рекомендаций.

Компонент «пользовательский интерфейс» предназначен для осуществления взаимодействия пользователя с прикладными сервисами. В зависимости от полномочий пользователя компонент предоставляет доступ к различным наборам функций.

Компонент «сервис управления клиническими данными» предназначен для хранения и представления клинических данных о конкретном заболевании конкретного пациента в рамках единицы хранения, именуемой в системе «кейс» (от англ. case — случай).

Каждый кейс имеет в своем составе следующие блоки:

- диагноз (возможно несколько диагнозов одновременно):
 - наименование по классификации Всемирной организации здравоохранения;
 - код по МКБ-10;
 - специфичные для данного наименования пары «параметр-значение», например описание стадии заболевания;
 - морфологическая верификация;
 - дата постановки диагноза;
 - включение пациента с этим диагнозом в какой-либо регистр;
- параметры состояния — множество специфичных для данного диагноза либо для назначен-

ных диагностических исследований параметров-характеристик состояния организма или информация из результатов анализов и т.д., и их значений;

- данные о назначенной (запланированной и проведенной) лекарственной терапии.

Клинические данные вносятся врачом, при этом та часть лекарственных назначений, для которой обозначены сроки в течение текущего планового периода (как правило, текущий календарный год), является основным субъектом обработки для сервиса «управление текущей потребностью в лекарственных препаратах».

Компонент «управление текущей потребностью в лекарственных препаратах» предназначен:

- для сбора данных о назначениях пациентам отдельных ЛП;
- сопоставления назначенных курсов лекарственной терапии с существующими формами выпуска и торговыми наименованиями;
- формирования ведомостей потребления ЛП для пациентов, МО с отражением в календарном аспекте для заказа и доставки в конкретные аптечные организации и больничные аптеки МО;
- контроля за корректностью ведения лекарственной терапии, назначенной специалистами для применения (введения) в других МО, своевременностью заказа, получения и введения.

Компонент «управление перспективной потребностью в лекарственных препаратах» предназначен для формирования главными внештатными специалистами заявок на будущие (более года вперед) периоды на ЛП, поставляемые за счет федерального бюджета.

Компонент «сервис взаимодействия участников и согласования запросов» подразумевает взаимодействие между отдельными участниками процессов лекарственного обеспечения в рамках осуществления ими таких работ, как:

- формирование персональных графиков назначения ЛП;
- составление сводных ведомостей потребления ЛП на краткосрочную перспективу;
- согласование выписки льготных рецептов на ЛП;
- согласование приобретения МО дорогостоящих ЛП под конкретных пациентов для проведения назначенного курса;
- выдача ЛП по льготным рецептам.

Компонент «база клинических рекомендаций» предназначен для наполнения системы справочной информацией из клинических рекомендаций и медицинских стандартов, с тем чтобы увязать между собой диагнозы, схемы лекарственной терапии, методы расчета дозировок различных ЛП.

Для обеспечения эксплуатации системы необходимыми и достаточными условиями являются:

- бесперебойное функционирование сети «Интернет» на участке между эксплуатирующей организацией и вычислительными мощностями

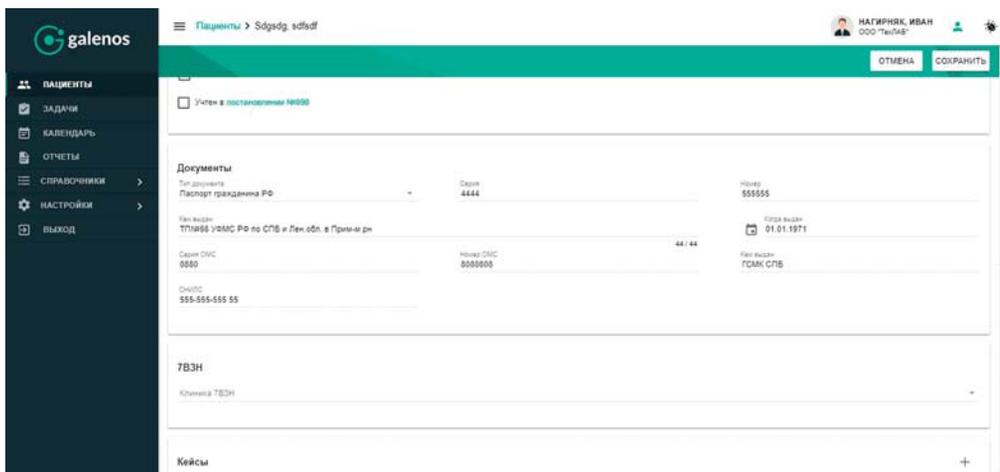


Рис. 1. Интерфейс для ввода персональных данных пациента

ми, где функционирует ядро системы (т.е. в пределах Российской Федерации);

- бесперебойное функционирование информационной системы ведения персональных данных в соответствии с федеральным законом № 152-ФЗ и каналов связи, обеспечивающих подключение к ней [6].

Система функционирует по принципу «облачного сервиса», т.е. единое для всех объектов автоматизации ядро системы эксплуатируется на выделенных соответствующих вычислительных и коммуникационных мощностях, а образуемые ею сервисы общего пользования доступны всем авторизованным пользователям системы по сети «Интернет». Все пользователи, осуществляющие свою работу в рамках деятельности объектов автоматизации, не ограничены в возможности использования системы из любой точки земного шара и с любого абонентского устройства, удовлетворяющего базовым требова-

ниям для запуска компонента «пользовательский интерфейс». Пользовательские интерфейсы системы проиллюстрированы на рис. 1–4.

Также разработана электронная карта Российской Федерации, которая в режиме реального времени отображает для каждого субъекта Российской Федерации следующую информацию:

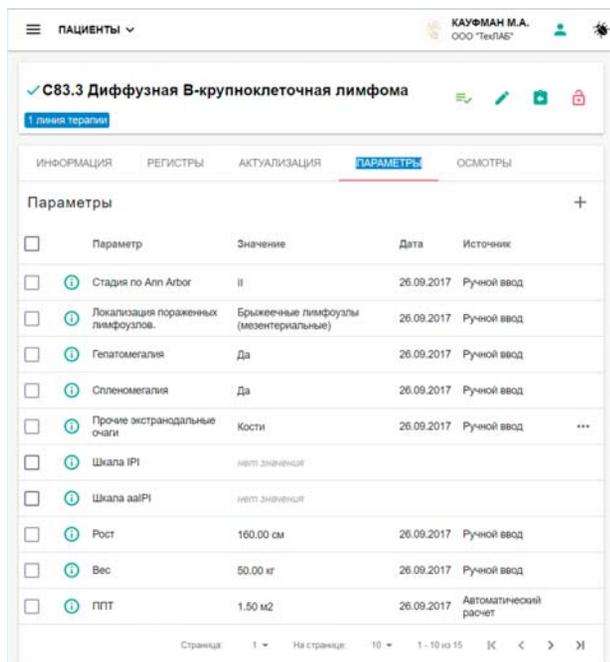


Рис. 2. Интерфейс для ввода медицинских данных пациента

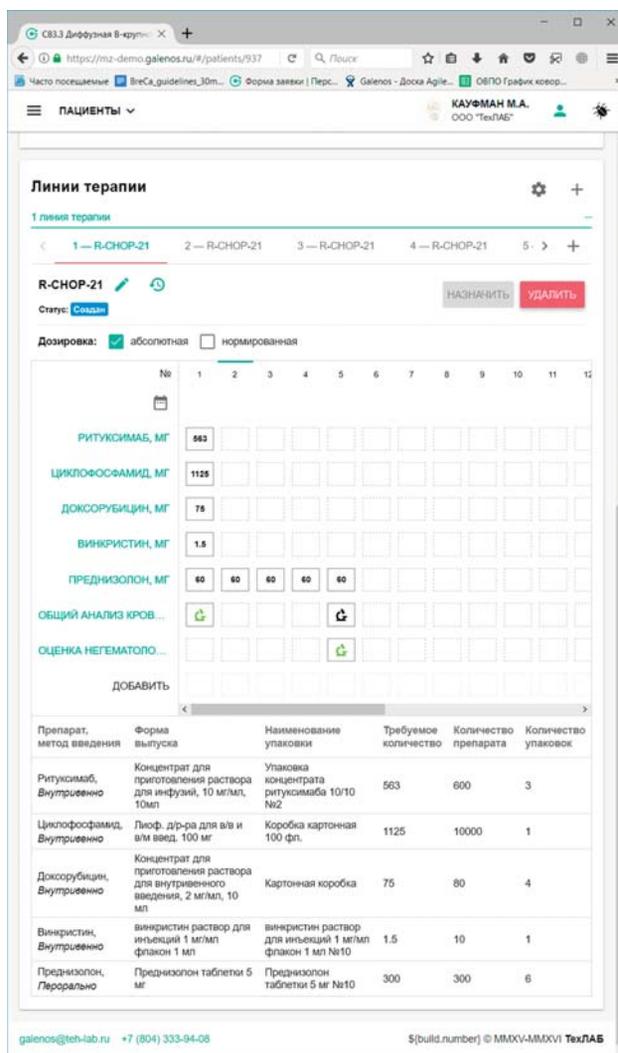


Рис. 3. Интерфейс для ввода данных планируемого лекарственного лечения

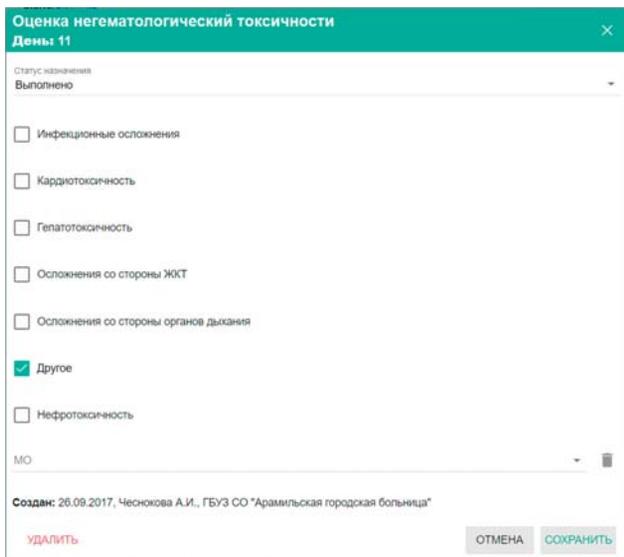


Рис. 4. Интерфейс для оценки токсичности

количество медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в каждом субъекте; количество коек, врачей и пациентов в каждом из них (рис. 5, 6).

10

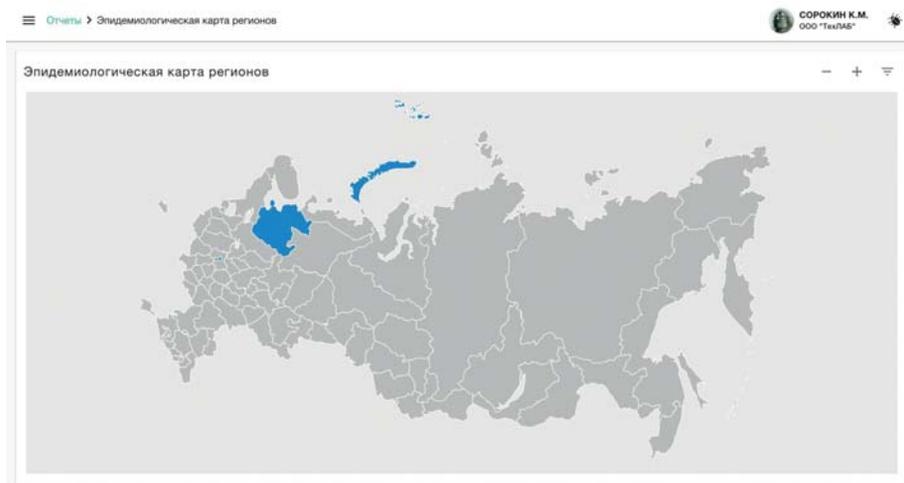


Рис. 5. Карта субъектов Российской Федерации с возможностью выбора медицинской организации

Примечание. Синим цветом выделена Архангельская область.

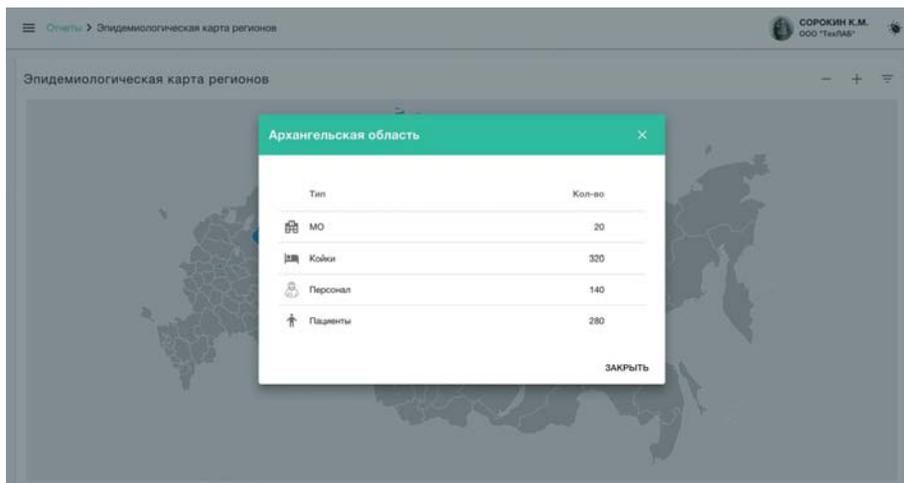


Рис. 6. Карта с отображением числа коек, врачей и пациентов в выбранной медицинской организации

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное когортное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Для проведения исследования выбраны отделения детской онкологии в составе медицинских организаций второго и третьего уровней.

Условия проведения

- Онкологическое отделение химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (АОДКБ; Архангельск, Российская Федерация)
- Детское онкологическое отделение радиотерапии и комплексных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (РНЦРР; Москва, Российская Федерация).

Продолжительность исследования

Сентябрь 2017 – февраль 2018 г. (6 мес).

Описание исследования

С целью внедрения электронной базы данных в клиническую практику совершено четыре научных экспедиции с целью обучения медицинского персонала использованию электронной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

Пациенты с онкологическими заболеваниями в возрасте 0–17 лет, получавшие медицинскую помощь на базе отделений детской онкологии, вошедших в исследование медицинских организаций.

Основные результаты исследования

В электронную базу данных за 6 мес функционирования (09.17–02.18) внесена информация о 75 пациентах, получавших лечение с 2017 г. по настоящее время. В электронную базу АОДКБ внесена информация о 63/75 (84%) пациентах в возрасте 0,5–17 лет (средний возраст 6,7 года), из них 25 (39,7%) с нефробластомой, 11 (16,9%) с медуллобластомой, 1 (1,6%) с саркомой Юинга, 1 (1,6%) с рабдомиосаркомой; у 25 (39,7%) пациентов диагноз на момент написания статьи не верифицирован.

В электронную базу РНЦРП внесена информация о 12/75 (16%) пациентах в возрасте 5–12 лет (средний возраст 8,5 года) с диагнозом медуллобластомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время система учета детей с онкологическими заболеваниями характеризуется рядом дефектов, которые снижают ценность статистических данных с точки зрения анализа оказанного лечения и научной деятельности.

Учет пациентов согласно классификации МКБ-10, которая основана на анатомической локализации опухолевого процесса, не применим в детской онкологии в силу структуры злокачественных новообразований у детей, где первостепенное значение имеет гистологическая характеристика опухолей.

Не обеспечивается учет показателей, которые относятся к критериям качества (время, затраченное на верификацию диагноза; время до начала лечения и т.д.). Эти показатели возможно получить лишь после анализа историй болезней пациентов, что требует существенных временных ресурсов и не поддается проверке. Таким образом, крайне затруднительно оценить достаточность предпринятых системой здравоохранения усилий, доступность современных методов диагностики и лечения.

Информация о смерти и причине смерти пациента не менее важна. Ее получение в настоящее время затруднено в силу отсутствия в большинстве медицинских организаций «катанестических групп». Наиболее простым способом является автоматическое получение такой информации из учетных систем органов ЗАГС. Однако получение информации из этого источника затруднительно по

причинам юридического характера. Имеющийся опыт свидетельствует о том, что зачастую проще использовать косвенные источники информации, например данные территориального фонда обязательного медицинского страхования.

Предложенная электронная база данных устраняет изложенные выше дефекты, а также обеспечивает преимущества для медицинских организаций и пациентов.

Медицинская организация получает возможность учета пациентов с указанием диагноза, дат первичного обращения к врачу и верификации диагноза, катанестических данных; возможность анализа полученного ранее лечения и критериев оценки его качества, плана лечения; информацию о доступности коек и количестве пациентов в других медицинских организациях; возможность запрашивать и получать консультации в медицинских организациях третьего уровня.

Пациент (законные представители пациента) получает доступ к плану лечения, включая график приема лекарственных средств и возможности маршрутизации.

Важно проследить судьбу пациента после выхода из детского возраста. Наиболее логичным является создание единой базы данных (регистра), в которой пациент учитывается по нозологиям и возрастным группам.

Отметим, что предложенная электронная база данных обладает намного более широким набором функций, чем федеральные регистры, основной функцией которых является учет числа пациентов по кодам МКБ-10, что, как было отмечено выше, категорически неприемлемо в детской онкологии.

Таким образом, внесение поправок в федеральный закон от 21.11.11 № 323-ФЗ (ред. от 29.07.17) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и создание Федерального регистра детей с онкологическими заболеваниями не является необходимым условием [6].

Важно отметить, что передача медицинской информации происходит по защищенным каналам связи, тогда как в настоящее время распространена тактика пересылки медицинской документации с помощью электронной почты и смс-сообщений, что запрещено федеральным законом от 27.07.2006 (ред. от 29.07.17) № 152-ФЗ «О защите персональных данных» [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение электронной базы данных во всех медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, повысит достоверность статистических данных и предоставит научному сообществу новый горизонт возможностей, основанный на анализе «больших данных», что приведет к синтезу новых решений, направленных на разработку новых протоколов лечения и повышение качества медицинской помощи.

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1862

**Н.С. Грачёв, Е.В. Феоктистова, И.Н. Ворожцов,
Н.В. Бабаскина, Е.Ю. Яременко, Д.И. Шубин**Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

Преимущество использования системы ACR TI-RADS как метода первой линии диагностики новообразований щитовидной железы в педиатрической практике: результаты ретроспективного исследования

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), являясь «золотым стандартом» предоперационной диагностики, тем не менее имеет ряд недостатков в качестве метода первой линии верификации морфологической природы образований щитовидной железы. **Цель исследования** — оценить эффективность применения системы ACR TI-RADS как метода первой линии предоперационной диагностики для раннего выявления злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы в педиатрической практике. **Методы.** Ретроспективно на основе анализа данных медицинских карт оценивались заключения ТАБ и ACR TI-RADS 70 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва с января 2012 по август 2017 г. ТАБ была проведена 70% (49/70) пациентов, повторная — 43% (30/70). Протоколы ультразвукового исследования всех пациентов были интерпретированы согласно ACR TI-RADS двумя независимыми экспертами. Затем был выполнен анализ конкордации оценок экспертов и достоверности методов предоперационной диагностики. **Результаты.** Согласно плановым гистологическим заключениям, ЗНО у детей и подростков развивались на фоне других заболеваний щитовидной железы в 17% (12/70) случаев, а доброкачественные новообразования — в 29% (20/70), что затрудняло проведение ТАБ. Была выявлена статистически значимая вероятность наличия ЗНО при размере новообразования <10 мм ($p=0,001$), при этом инвазивный рост новообразования оказался фактором риска развития как регионарных ($p=0,011$), так и отдаленных ($p=0,002$) метастазов. Сравнение достоверности ТАБ и ACR TI-RADS показало значительное преимущество ACR TI-RADS ввиду более высоких показателей чувствительности (97,6 против 60%), специфичности (78,6 против 53,8%), прогностической ценности положительного (87,2 против 71,4%) и отрицательного (95,7 против 41,2%) результатов. Анализ конкордации интерпретации ультразвукового исследования по ACR TI-RADS показал высокую согласованность оценки, исключающую случайное совпадение. **Заключение.** Система ACR TI-RADS представляет собой самостоятельный, высокочувствительный метод первой линии предоперационной диагностики, обуславливающий снижение числа неоправданных ТАБ.

Ключевые слова: ACR TI-RADS, ТАБ, педиатрия, новообразования щитовидной железы, рак щитовидной железы.

(Для цитирования: Грачёв Н.С., Феоктистова Е.В., Ворожцов И.Н., Бабаскина Н.В., Яременко Е.Ю., Шубин Д.И. Преимущество использования системы ACR TI-RADS как метода первой линии диагностики новообразований щитовидной железы в педиатрической практике: результаты ретроспективного исследования. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):13–23. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1862)

13

ОБОСНОВАНИЕ

«Золотым стандартом» предоперационной диагностики злокачественного новообразования (ЗНО) щитовидной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Однако, как и любая инвазивная манипуляция, ТАБ имеет ряд недостатков и осложнений, частота которых, как и чувствительность метода, не зависит от опыта специалиста (опыт ≥ 1200

ТАБ в год в течение 10 лет против 500 ТАБ в течение 1 года) [1]. При этом исследования показывают, что уровень боли и тревожности выше в детском и подростковом возрасте [2], что диктует необходимость применения у детей наркоза, несущего дополнительные риски здоровью юного пациента. Кровотечение отмечается в 0,3–2,3% случаев, что требует перерыва в проведении антикоагулянтной терапии на пери-

од от 2 до 10 дней [3]. Описаны случаи метастатического распространения новообразования по каналу введения иглы при ТАБ в раннем периоде после проведения манипуляции [4]. Наконец, чувствительность и специфичность ТАБ, по данным литературы, варьируют в широких пределах — от 38 до 100% [5–7]. При этом более 50% исследований требуют повторного взятия материала [7].

Американская тиреоидная ассоциация (American Thyroid Association, ATA) в связи с отсутствием единого упрощенного алгоритма интерпретации данных ультразвукового исследования (УЗИ) также отдает предпочтение ТАБ, при этом показанием к биопсии у детей является узел >10 мм [8].

В начале апреля 2017 г. Американской коллегией радиологов (American College of Radiology, ACR) и комитетом по визуализации, отчетности и данных щитовидной железы (Thyroid Imaging, Reporting and Data System, TI-RADS) опубликована новая модель стратификации рисков для узлов щитовидной железы при проведении ультразвуковой диагностики [8]. Модель ACR TI-RADS создана с целью уменьшения количества неоправданных биопсий узлов щитовидной железы и проста в практическом применении [8].

Стоит отметить, что оценка эффективности применения ACR TI-RADS в детском и подростковом возрасте в литературе не описана (на август 2017 г.).

Nikolai S. Grachev, Elena V. Feoktistova, Igor N. Vorozhtsov, Natalia V. Babaskina, Ekaterina Yu. Iaremenko, Dmitrii I. Shubin

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

The Accuracy of ACR TI-RADS Classification of Neck Ultrasound as a First-Line Diagnostic Approach for Thyroid Neoplasms in Pediatric Patients: A Retrospective Study

Background. *Ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is the gold standard in diagnosing the pathological nature of undetermined thyroid nodules. However, in some instances limitations and shortcomings arise, making it insufficient for determining a specific diagnosis.*

Objective. *Our aim was to evaluate the effectiveness of ACR TI-RADS classification of neck ultrasound as a first-line diagnostic approach for thyroid neoplasms in pediatric patients.* **Methods.** *A retrospective analysis was made of FNA and US protocols in 70 patients who underwent the examination and treatment at Dmitry Rogachev National Research Center between January 2012 and August 2017. In the retrospective series 70% (49/70) of patients undergone FNA and 43% (30/70) of them undergone repeated FNA. All US protocols were interpreted according to ACR TI-RADS system by the two independent experts. The clinical judgment was assessed using the concordance test and the reliability of preoperative diagnostic methods was analyzed.* **Results.** *According to histologic examination protocols, benign nodules reported greater multimorbidity 29% (20/70), compared with thyroid cancer 17% (12/70), complicating FNA procedure. A statistically significant predictor of thyroid cancer with a tumor size <10 mm ($p=0.001$) was revealed. At the same time, invasive growth of the neoplasm was a significant predictor of both locoregional ($p=0.011$) and distant metastases ($p<0.002$). Comparison of the diagnostic accuracy of FNA and ACR TI-RADS showed a significant advantage of ACR TI-RADS due to higher sensitivity (97.6 vs 60%), specificity (78.6 vs 53.8%), positive predictive value (87.2 vs 71.4%), and negative predictive value (95.7 vs 41.2%). Concordance on the interpreted US protocols according to ACR TI-RADS classification between two experts was high, excluding accidental coincidence.* **Conclusion.** *The data support the feasibility of US corresponding to the ACR TI-RADS classification as a first-line diagnostic approach for thyroid neoplasm reducing the number of unnecessary biopsies for thyroid nodules.*

Key words: FNA, ACR TI-RADS, pediatrics, thyroid nodules, thyroid cancer.

(For citation: Grachev Nikolai S., Feoktistova Elena V., Vorozhtsov Igor N., Babaskina Natalia V., Iaremenko Ekaterina Yu., Shubin Dmitrii I. The Accuracy of ACR TI-RADS Classification of Neck Ultrasound as a First-Line Diagnostic Approach for Thyroid Neoplasms in Pediatric Patients: A Retrospective Study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):13–23. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1862)

Цель исследования — провести оценку эффективности применения системы ACR TI-RADS как метода первой линии предоперационной диагностики для верификации злокачественных новообразований щитовидной железы в детском и подростковом возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективно на основе анализа медицинских карт пациентов оценивались заключения ТАБ и ACR TI-RADS.

Критерии соответствия

В исследование были включены только те пациенты, у которых протоколы описания УЗИ соответствовали критериям, необходимым для оценки ACR TI-RADS.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва (Москва). Производился пересмотр цитологических препаратов, полученных при проведении ТАБ по месту жительства пациентов.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование — январь 2012 – август 2017 г.; смещение запланированных временных интервалов не представлено.

Описание медицинского вмешательства

До выхода специализированных клинических рекомендаций ATA для детей [8] ТАБ проводилась всем пациентам, имеющим пальпируемый узел щитовидной железы >10 мм, рост новообразования в динамике и хотя бы один ультразвуковой признак злокачественного новообразования. С 2015 г. решение о проведении ТАБ основывалось на вышеуказанных рекомендациях ATA [8].

Всем пациентам на предоперационном этапе было проведено УЗИ, включавшее описание образования согласно критериям TI-RADS [9] с измененными рекомендациями J. Kwak и соавт. [10], что позволило без потери качества результатов перейти на модель ACR TI-RADS [11].

Для оценки особенностей развития злокачественных новообразований в детском и подростковом возрасте мы оценивали вероятность наличия ЗНО при размере новообразования <10 мм и степень влияния инвазивного роста ЗНО на развитие регионарных и отдаленных метастазов.

Методы регистрации исходов

Интерпретация результатов цитологического заключения при проведении ТАБ проводилась при помощи модели интерпретации Bethesda [12].

Результаты интерпретации ТАБ, отнесенные к категориям «Bethesda VI: Рак», «Bethesda V: Подозрение на рак» и «Bethesda IV: Фолликулярная

неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию», расценивали как положительные в отношении наличия ЗНО. Соответственно, категорию «Bethesda II: Доброкачественный узел» расценивали как отрицательную.

Интерпретация результатов УЗИ проводилась двумя специалистами разных специальностей (УЗ-диагност и хирург) независимо друг от друга согласно модели ACR TI-RADS [11].

Результаты интерпретации УЗИ, отнесенные, согласно ACR TI-RADS, к категориям «TR5: Серьезное подозрение на малигнизацию» и «TR4: Умеренное подозрение на малигнизацию», расценивали как положительные в отношении наличия ЗНО. Соответственно, категории «TR3: Незначительное подозрение на малигнизацию» и «TR2: Нет подозрения на малигнизацию» расценивались как отрицательные [11].

Критерием достоверности цитологического метода (ТАБ) и интерпретации УЗИ по ACR TI-RADS являлись результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием (ПГИ).

Этическая экспертиза

Не проводилась.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ результатов исследования проводился вручную (на основе существующих формул расчета, поскольку часть опций не входит в пакет программы STATISTICA) и при помощи статистического пакета STATISTICA v. 10.0.1011.6 (StatSoft, Inc., США).

Количественные данные представлены медианой (25-й; 75-й процентиля), 95% доверительным интервалом (ДИ), размахом Min-Max.

Достоверность методов предоперационной диагностики оценивалась комплексно на основе анализа операционных характеристик диагностических методов — чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp), прогностической ценности положительного (Positive predictive value, PPV) и отрицательного (Negative predictive value, NPV) результатов.

Оценка согласованности (конкордации) мнения экспертов проводилась путем расчета коэффициента каппа Коэна методом квадратического взвешивания, которое чувствительнее, по сравнению с линейным, оценивает различия, в случае если экспертом выбрана более высокая градация признака.

Исследование взаимосвязи определенных фактора и исхода, сравнение частоты патологических состояний между двумя группами исследуемых проводилась с помощью точного (двустороннего) критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В ходе исследования мы ретроспективно оценивали медицинские карты 70 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва с января 2012 по август 2017 г.

Гендерное соотношение Ж:М составило 4,8:1. Медиана возраста на момент первичной операции в группах мальчиков и девочек отличалась незначительно и составила 15 лет (размах 3–215 мес), при этом только 8,6% (6/70) наблюдений приходилось на пациентов в возрасте до 11 лет.

ТАБ под контролем УЗИ была проведена 70% (49/70) пациентов. В связи с проспективным пересмотром цитологических препаратов ТАБ, проведенных по месту жительства и в нашей клинике, а также по результатам проведения ТАБ на базе НМИЦ ДГОИ повторная манипуляция была рекомендована 30/70 (42,9%) пациентам, из них в связи с неинформативностью Bethesda I — 6/30 (20%), Bethesda III — 19/30 (63,3%), описательным характером заключений ТАБ, исключающим применение модели Bethesda, — 5/30 (16,7%).

При интерпретации данных УЗИ протоколы всех пациентов (100%; $n=70$), включенных в исследование, были информативны и не требовали пересмотра.

Основные результаты исследования

Характеристика заключений ТАБ после проведения повторного исследования представлена на рис. 1.

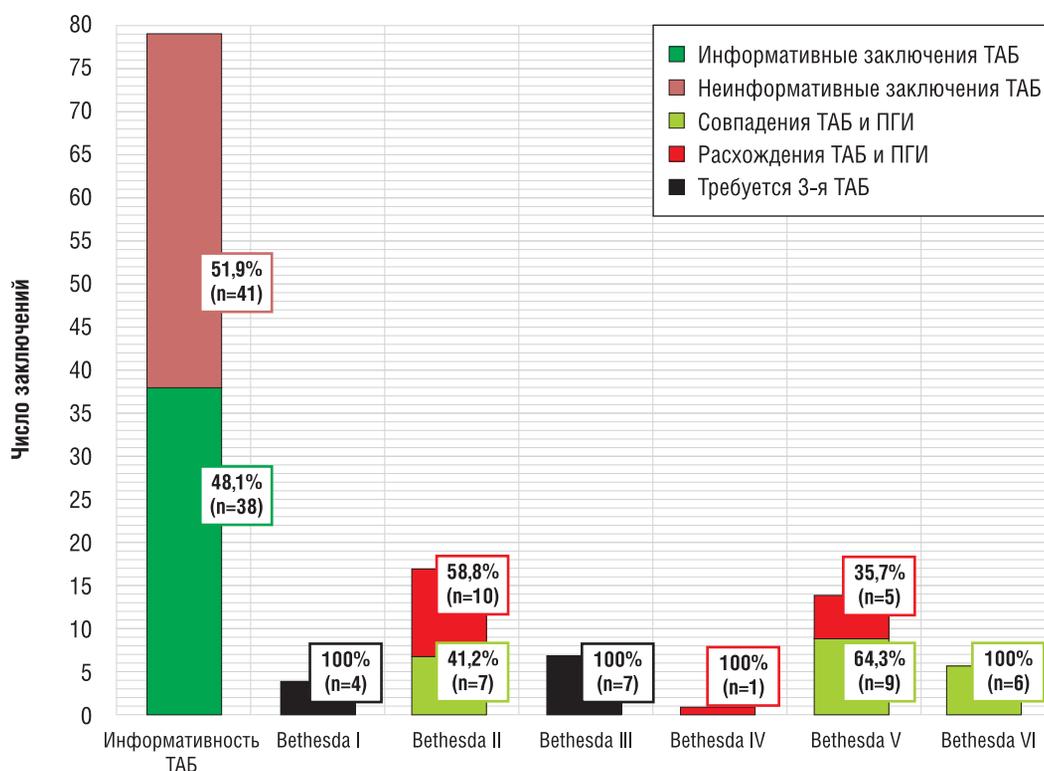


Рис. 1. Характеристика заключения ТАБ после проведения повторной манипуляции при сопоставлении с плановым гистологическим исследованием

Примечание. ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, ПГИ — плановое гистологическое исследование.

Таким образом, совпадение информативных заключений ТАБ с ПГИ составило 22 (57,9%), а именно: 7/17 случаев в категории Bethesda II, 9/14 — в категории Bethesda V, 6/6 — в категории Bethesda VI.

Однако 11/30 (36,7%) случаев по-прежнему оставались неинформативными при повторном проведении ТАБ (Bethesda I и Bethesda III). При этом гиподиагностика ЗНО наблюдалась в 10/38 случаях, а гипердиагностика ЗНО — в 6/38. Третью попытку ТАБ в указанных случаях было решено не проводить.

Комплексная оценка достоверности ТАБ при сопоставлении с ПГИ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Комплексная оценка достоверности ТАБ при сопоставлении с ПГИ на основе операционных характеристик диагностического метода

Критерий	Значение	95% ДИ
Se	0,6	0,389–0,782
Sp	0,538	0,261–0,796
PPV	0,714	0,477–0,878
NPV	0,412	0,194–0,665

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Se (Sensitivity) — чувствительность, Sp (Specificity) — специфичность, PPV (Positive predictive value) — прогностическая ценность положительного результата, NPV (Negative predictive value) — прогностическая ценность отрицательного результата; ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, ПГИ — плановое гистологическое исследование.

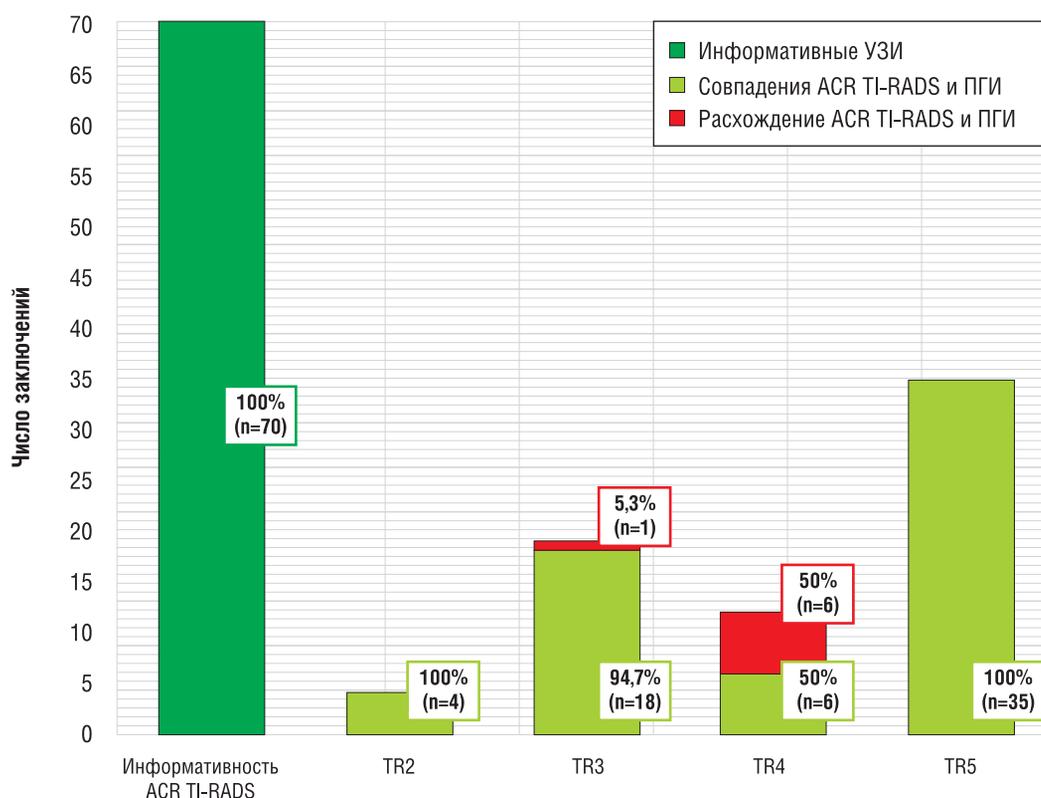


Рис. 2. Характеристика заключений АСR TI-RADS при сопоставлении с плановым гистологическим исследованием
 Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование, ПГИ — плановое гистологическое исследование.

Характеристика заключений АСR TI-RADS, полученных при ретроспективной оценке протоколов ультразвукового исследования, представлена на рис. 2.

Совпадение заключений АСR TI-RADS с ПГИ составило 90% (63/70), а именно: 35/35 в категории TR5, 6/12 в категории TR4, 18/19 в категории TR3, 4/4 в категории TR2.

Таким образом, гиподиагностика ЗНО наблюдалась в 1 (1,4%) случае (TR3), а гипердиагностика — в 8,6% (6/70) случаях (TR4); повторное исследование не проводилось ни одному пациенту.

Комплексная оценка достоверности АСR TI-RADS при сопоставлении с ПГИ на основе оценки операционных характеристик диагностического метода представлена в табл. 2.

Имея такие высокие результаты, мы решили про-

Таблица 2. Комплексная оценка достоверности АСR TI-RADS при сопоставлении с ПГИ на основе оценки операционных характеристик диагностического метода

Критерий	Значение	95% ДИ
Se	0,976	0,859–0,999
Sp	0,786	0,585–0,91
PPV	0,872	0,736–0,947
NPV	0,957	0,76–0,998

верить, насколько совпадают заключения в интерпретации УЗИ по АСR TI-RADS между специалистами разных специальностей. Так, независимый хирург выполнил оценку протоколов ультразвуковых исследований, не имея представления о заключениях ПГИ.

Анализ конкордации двух независимых экспертов в интерпретации УЗИ по АСR TI-RADS, представленный на рис. 3, показал высокую согласованность оценки, исключая случайное совпадение. При этом расхождения в оценке исследования как положительного (TR5, TR4) в отношении наличия ЗНО, так и отрицательного (TR3, TR2) представлено не было.

Согласно критериям АСR TI-RADS, ТАБ была рекомендована 48,6% (34/70) пациентов, а именно в 19/35 (54,3%) случаях TR5, 8/12 (66,7%) случаях TR4, 7/19 (36,8%) случаях TR3; категория TR2 не предусматривает проведения ТАБ.

Имея протоколы описания ТАБ всех пациентов, которым манипуляция была бы рекомендована в соответствии с заключениями АСR TI-RADS, мы ретроспективно сопоставили заключения ТАБ и ПГИ данных пациентов. Характеристика заключений указанных ТАБ представлена на рис. 4.

Комплексная оценка эффективности указанных ТАБ (рекомендованных согласно АСR TI-RADS) при сопоставлении с ПГИ на основе операционных характеристик диагностического метода представлена в табл. 3. Так, предварительная ультразвуковая диагностика с интерпретацией данных согласно АСR TI-RADS повысила показатели всех

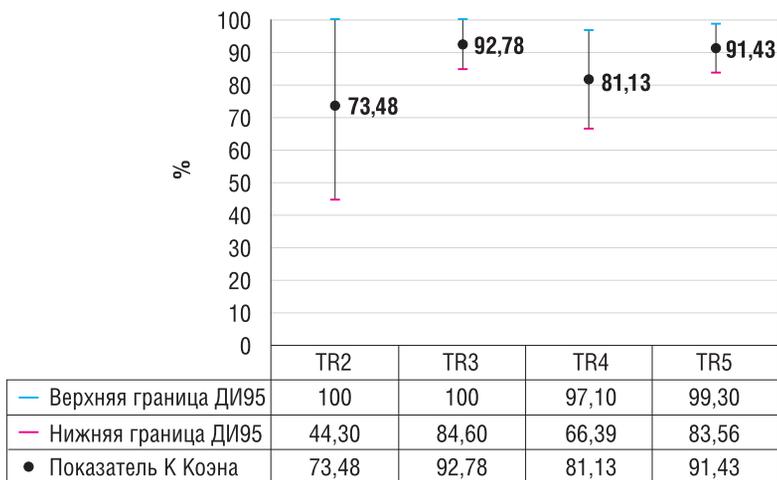


Рис. 3. Анализ конкордации заключений двух независимых экспертов, оценивающих протоколы ультразвуковых исследований по ACR TI-RADS (в %)

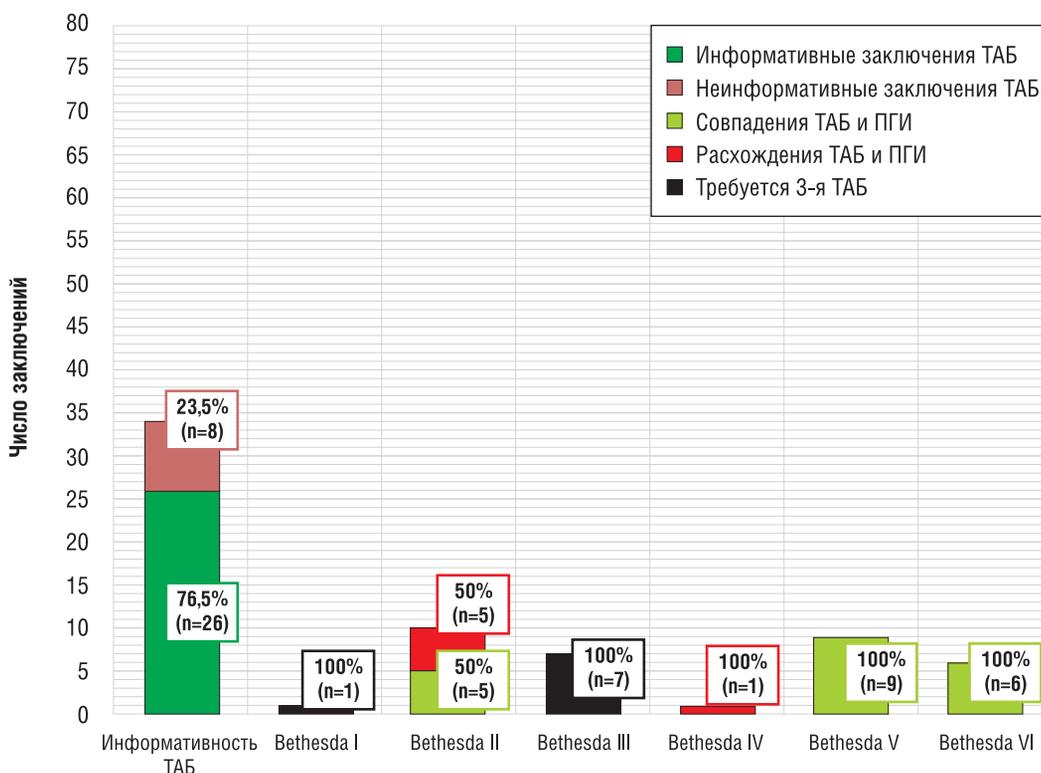


Рис. 4. Ретроспективная характеристика ТАБ, рекомендованных по заключениям ACR TI-RADS

Примечание. ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, ПГИ — плановое гистологическое исследование.

Таблица 3. Комплексная оценка достоверности ТАБ (рекомендованных согласно ACR TI-RADS) при сопоставлении с ПГИ на основе оценки операционных характеристик диагностического метода

Критерий	Значение	95% ДИ
Se	0,833	0,577–0,956
Sp	0,556	0,227–0,847
PPV	0,789	0,539–0,93
NPV	0,625	0,259–0,898

операционных характеристик ТАБ: способность ТАБ давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов, составила только 83,3% против 60. При этом способность не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов составила 55,6% против 53,8. Прогностические ценности положительного результата (вероятность наличия заболевания при положительном результате ТАБ) составила 78,9% против 71,4, а отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате ТАБ) — 62,5% против 41,2. Сравнительная характеристика значимости мето-

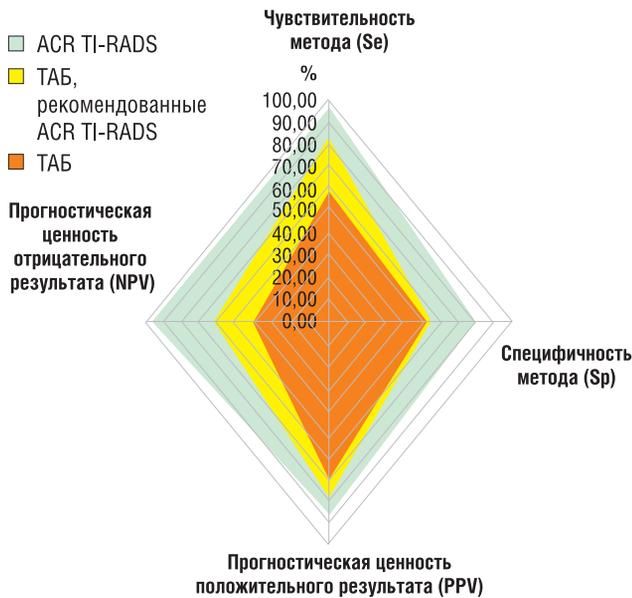


Рис. 5. Сравнительная характеристика достоверности методов предоперационной диагностики на основе оценки операционных характеристик диагностических методов

Примечание. ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия.

дов предоперационной диагностики на основе оценки операционных характеристик диагностических методов представлена на рис. 5.

Дополнительные результаты исследования

По данным ПГИ злокачественные новообразования щитовидной железы у детей и подростков развивались как в неизменной железе (30/42; 71,4%), так и на фоне других заболеваний органа (12/42; 28,6%). В свою очередь, доброкачественные новообразования (ДНО) развивались на фоне неизменной железы только в 8/28 (28,6%) случаях. Характеристика полиморбидности заболеваний щитовидной железы при наличии ЗНО и ДНО у пациентов, прошедших лечение на базе нашего отделения, представлена на рис. 6, 7.

По опыту нашего отделения, медиана размера ДНО в месте наибольшего измерения по данным УЗИ составила 24 мм (размах 9–78 мм), в то время как медиана размера ЗНО — 16 мм (размах 4–45 мм). Характеристика размеров новообразований представлена на рис. 8. При этом количество злокачественных новообразований размером <10 мм достигло 17/42 (40,5%) из всех ЗНО, а доля доброкачественных новообразований <10 мм — 1/28 (3,6%) из всех ДНО. Так, согласно точному двустороннему критерию Фишера, мы можем говорить о наличии статистически значимой вероятности наличия ЗНО при размере новообразования <10 мм ($p=0,001$).

По данным плановой гистологии, злокачественные новообразования представленной выборки пациентов имели признаки агрессивного местного роста в 20/42 (47,6%) случаях. В отношении регионарного и отдаленного метастазирования ЗНО щитовидной железы были также агрессив-

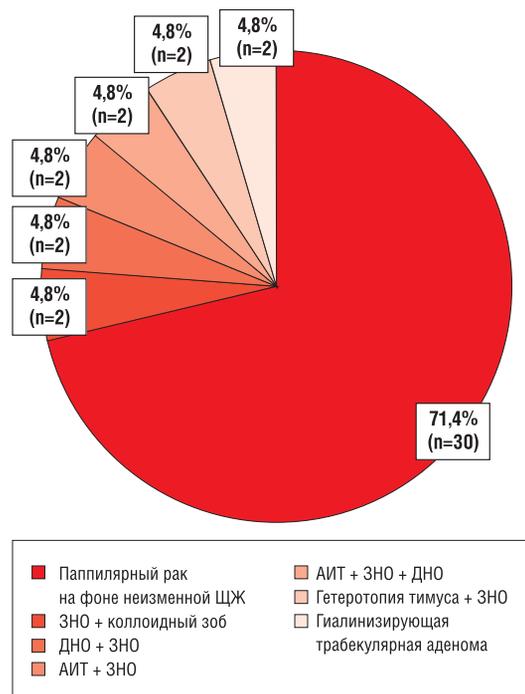


Рис. 6. Полиморбидность заболеваний щитовидной железы по данным ПГИ при наличии злокачественного новообразования

Примечание. ПГИ — плановое гистологическое исследование, ЩЖ — щитовидная железа, ЗНО — злокачественное новообразование, ДНО — доброкачественное новообразование, АИТ — аутоиммунный тиреодит.

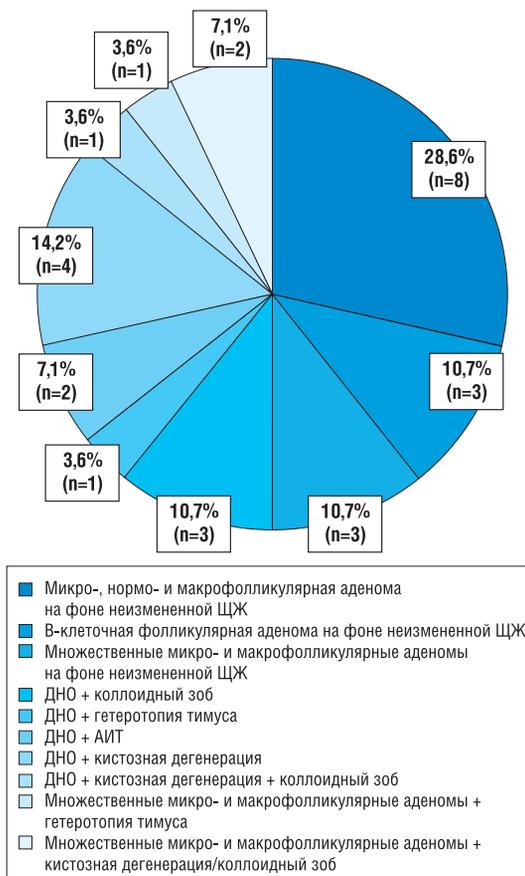


Рис. 7. Полиморбидность заболеваний щитовидной железы по данным ПГИ при наличии доброкачественного новообразования

Примечание. ПГИ — плановое гистологическое исследование, ЩЖ — щитовидная железа, ДНО — доброкачественное новообразование, АИТ — аутоиммунный тиреодит.

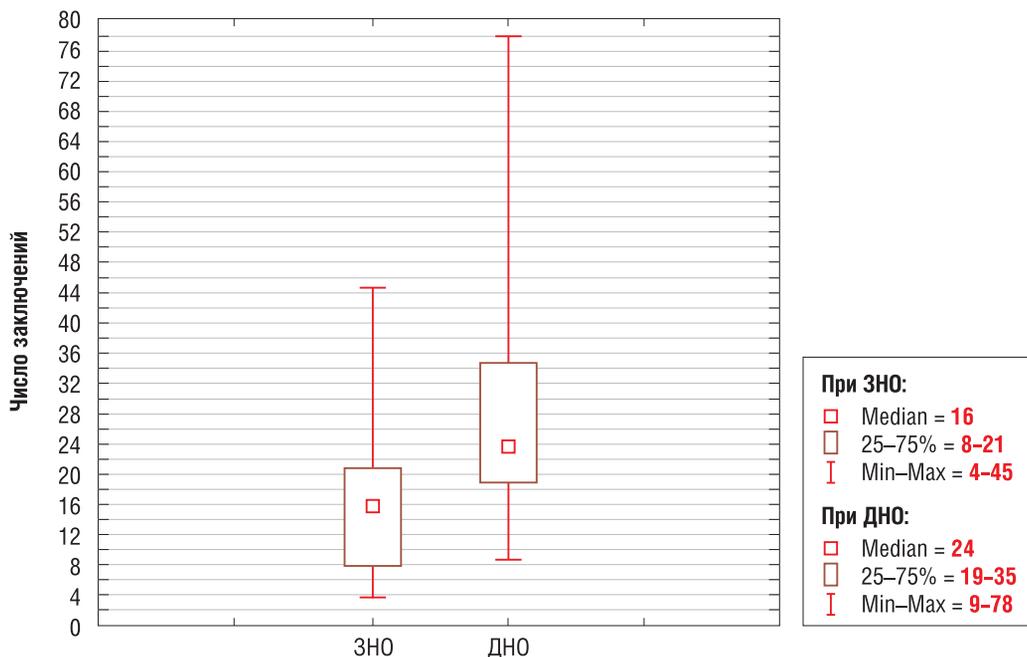


Рис. 8. Характеристика размеров новообразований по данным предоперационного ультразвукового исследования (в мм)

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование, ДНО — доброкачественное новообразование.

ными. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов было отмечено у 27/42 (64,3%) больных. Характеристика местного агрессивного роста ЗНО и регионарного метастазирования по данным ПГИ представлена на рис. 9.

Наличие отдаленных метастазов в легких было выявлено на предоперационном этапе и уточнено в ходе послеоперационного обследования в специализированных учреждениях. Так, 8/42 (19%)

пациентов имели отдаленные метастазы в легких, а именно: у 4/8 (50%) отдаленные метастазы развивались при экстратиреоидном росте новообразования и составили 4/7 (57,1%) случая экстратиреоидного роста ЗНО, в 3/11 (27,3%) случаях отдаленные метастазы развились на фоне инвазии капсулы железы без выхода новообразования за ее пределы, составив 27,3% всех новообразований данного типа. При наличии ЗНО без

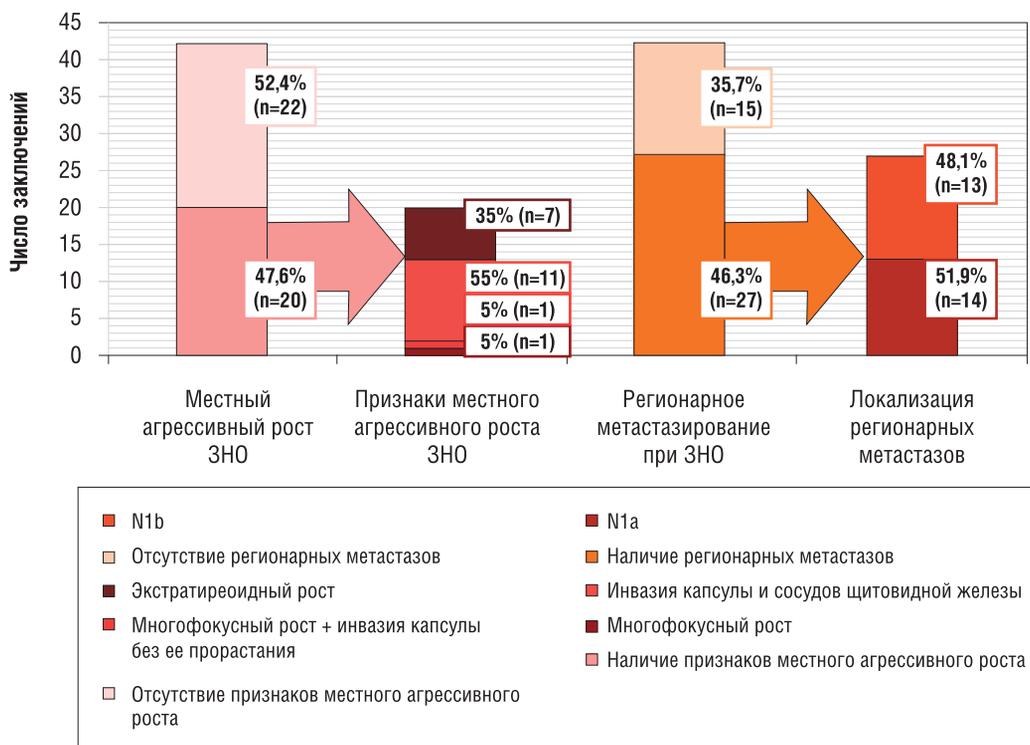
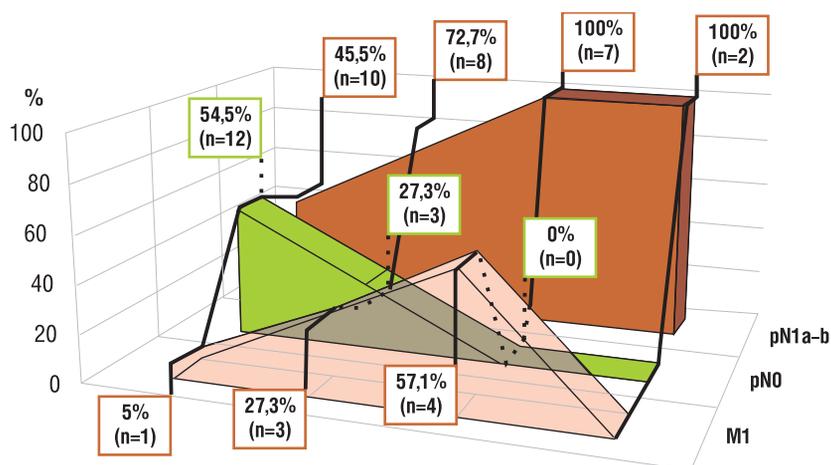


Рис. 9. Характеристика агрессивного местного роста ЗНО и регионарного метастазирования

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование.



	Рост опухоли в пределах ЩЖ без признаков инвазии капсулы органа	Инвазия капсулы органа и сосудов без выхода за пределы органа	Экстратиреоидный рост	Многофокусный рост ЗНО (± инвазия капсулы)
M1	5	27,30	51,10	0
pN0	54,50	27,30	0	0
pN1a-b	45,50	72,70	100	100

Рис. 10. Характеристика сопоставления агрессивного местного роста ЗНО и развития регионарного и отдаленного метастазирования (в %)

Примечание. ЩЖ — щитовидная железа, ЗНО — злокачественное новообразование.

признаков инвазии стенки щитовидной железы выявлен только 1/22 (4,5%) случай отдаленного метастазирования. Характеристика сопоставления степени инвазии органа и наличия регионарных и отдаленных метастазов представлена на рис. 10.

Так, инвазивный рост новообразования является статистически значимым фактором развития как регионарных ($p=0,011$), так и отдаленных метастазов ($p=0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Сравнение значимости ТАБ и ACR TI-RADS показало существенное преимущество ACR TI-RADS ввиду более высоких показателей чувствительности (97,6 против 60%), специфичности (78,6 против 53,8%), прогностической ценности положительного результата (87,2 против 71,4%) и отрицательного результата (95,7 против 41,2%).

Обсуждение основного результата исследования

Согласно проведенному исследованию, операционные характеристики ТАБ соответствовали средним показателям, по данным литературы [5–7], однако оставались достаточно низкими, что мы связываем с зависимостью эффективности тонкоигольной аспирационной биопсии от трех звеньев диагностической цепи — УЗ-диагностика, хирурга и цитолога. Так, полиморбидность заболеваний щитовидной железы и высокая частота ЗНО

<10 мм создают трудности для забора цитологического материала хирургом, в то время как отсутствие единой общепринятой и простой в применении системы интерпретации данных цитологии приводит к расхождению более 1/3 цитологических заключений при пересмотре препаратов в специализированных центрах [13]. В совокупности эти трудности в >50% случаев приводят к необходимости проведения двух, трех и более ТАБ одному пациенту [7]. При этом каждая инвазивная манипуляция несет риски для здоровья пациента, что имеет особенное значение в детском и подростковом возрасте.

ACR TI-RADS, напротив, имеет высокую степень согласованности интерпретации результатов исследования, т.к. она проста в понимании и применении, сокращает количество звеньев цепи диагностики до одного (УЗ-диагностика), снижая тем самым вероятность ошибки и исключая само понятие «осложнение», применимое к ТАБ.

Что особенно важно, по данным зарубежной литературы [14, 15], УЗИ является первой линией диагностики злокачественных новообразований малого диаметра, особенно в отношении BRAF V600E-позитивных папиллярных карцином, имеющих чрезвычайно агрессивный местный рост [16]. При этом выполнение рекомендаций ACR TI-RADS в нашей группе пациентов позволило бы избежать до 57% (45/79) неоправданных ТАБ, повышая чувствительность манипуляции на 23,3% (83,3% вместо 60%).

Наши специалисты рекомендуют расширить показания к ТАБ у детей и подростков в случае

диагностики категории TR5 (в связи со значимой ($p=0,001$) более высокой частотой ЗНО <10 мм в данной группе пациентов), что позволит верифицировать злокачественные новообразования на раннем этапе развития. Сокращая длительность предоперационной диагностики, мы тем самым избежим высокой степени инвазивного роста новообразования — статистически значимого фактора риска развития местных ($p=0,011$) и отдаленных ($p=0,002$) метастазов.

Ограничения исследования

Данное исследование относится к ретроспективному (что само по себе является ограничением), проверяющему гипотезу о наличии преимуществ применения системы ACR TI-RADS как первой линии предоперационной диагностики. Полученные результаты свидетельствуют о возможности и необходимости осуществления продольных проспектив-

ных исследований с внедрением в клиническую практику интерпретации УЗИ согласно системе ACR TI-RADS как метода первой линии предоперационной диагностики и показаний к ТАБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система ACR TI-RADS, уменьшая проведение неоправданных ТАБ, повышает тем самым достоверность манипуляции и проявляет себя в качестве самостоятельного, высокочувствительного метода первой линии предоперационной диагностики наравне с ТАБ или выше.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee YJ, Kim DW, Jung SJ. Comparison of sample adequacy, pain-scale ratings, and complications associated with ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules between two radiologists with different levels of experience. *Endocrine*. 2013;44(3):696–701. doi: 10.1007/s12020-013-9906-1.
- Leboulleux S, Borget I, Labro S, et al. Frequency and intensity of pain related to thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2013;23(9):1113–1118. doi: 10.1089/thy.2012.0461.
- Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid*. 2015;25(4):373–376. doi: 10.1089/thy.2014.0307.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg*. 2005;29(12):1544–1549. doi: 10.1007/s00268-005-0086-x.
- Al-Hureibi KA, Al-Hureibi AA, Abdulmughni YA, et al. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology in thyroid swellings in a university hospital, Yemen. *Saudi Med J*. 2003;24(5):499–503.
- Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg*. 2007;246(5):714–720. doi: 10.1097/sla.0b013e3180f61adc.
- Feldkamp J, Führer D, Luster M, et al. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(20):353–359. doi: 10.3238/arztebl.2016.0353.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–1751. doi: 10.1210/jc.2008-1724.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892–899. doi: 10.1148/radiol.11110206.
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716–759. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159–1165. doi: 10.1089/thy.2009.0274.
- Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):325–332. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006.
- Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI. Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. *Thyroid*. 2012;22(8):827–831. doi: 10.1089/thy.2011.0494.
- Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must

be investigated, when and how. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1:57–69. doi: 10.4274/jcrpe.853.

16. Kabaker AS, Tublin ME, Nikiforov YE, et al. Suspicious ultrasound characteristics predict

BRAF V600E-positive papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012;22(6):585–589. doi: 10.1089/thy.2011.0274.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Грачёв Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** nick-grachev@yandex.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Феоктистова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** elena.feoktistova@fcho-moscow.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

Ворожцов Игорь Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** Dr.Vorozhtsov@gmail.com,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3932-6257>, SPIN-код: 6145-9348

Бабаскина Наталья Владимировна, врач-онколог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** nbabaskina@bk.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

Яременко Екатерина Юрьевна, лаборант отдела хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** yareme@me.com,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

Шубин Дмитрий Игоревич, врач-оториноларинголог поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, аспирант кафедры оториноларингологии МИУВ

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **e-mail:** dshub18@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0330-5331>

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1863

Д.А. Звягинцева, С.А. Кулёва, Е.В. Цырлина, С.Н. Новиков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дисфункция щитовидной железы после лучевой терапии у детей с лимфомой Ходжкина

Основным подходом к лечению лимфомы Ходжкина является применение цитостатической и консолидирующей лучевой терапии. Сочетание этих методов лечения как улучшает противоопухолевый эффект, так и оказывает выраженное повреждающее действие на железы внутренней секреции. При этом наиболее частыми осложнениями являются различные заболевания щитовидной железы. **Цель исследования** — определить связь нарушений со стороны щитовидной железы и критической дозой облучения области шеи у пациентов с лимфомой Ходжкина. **Методы.** В исследование были включены 143 пациента в возрасте от 2 до 17 лет, страдающие лимфомой Ходжкина. В лечении всех пациентов применялась риск-адаптированная терапия: 42 пациента были пролечены согласно протоколу DAL-HD, терапия 86 пациентов осуществлялась согласно оригинальному риск-адаптированному протоколу СПБЛХ; 15 пациентов, вошедших в группу неблагоприятного прогноза, пролечены с использованием 6 курсов полихимиотерапии по схеме ВЕАСОРР-базовый. Следующим этапом лечения была консолидирующая лучевая терапия. По завершении лечебной программы пациенты находились под динамическим наблюдением онколога и эндокринолога. В ходе обследования у ряда больных были диагностированы структурные и/или функциональные изменения щитовидной железы. **Результаты.** Большинству пациентов ($n=126$) проводилась консолидирующая лучевая терапия на область шейно-надключичных и медиастинальных лимфатических узлов в суммарной очаговой дозе (СОД) 15–46 Гр. Средний период наблюдения за данной группой больных составил 7,5 лет (диапазон 0–22). С помощью ROC-анализа удалось определить критическую дозу облучения, приводящую к развитию дисфункции щитовидной железы — более 39 Гр; площадь под кривой составила $0,717 \pm 0,108$ (доверительный интервал 0,590–0,822; $p=0,0445$). Индекс Юдена для этого показателя составил 0,3929. **Заключение.** Облучение области шеи и щитовидной железы в СОД 39 Гр и выше сопряжено с высоким риском развития дисфункции щитовидной железы.

Ключевые слова: дети, лимфома Ходжкина, лучевая терапия, дисфункции щитовидной железы.

(Для цитирования: Звягинцева Д.А., Кулёва С.А., Цырлина Е.В., Новиков С.Н. Дисфункция щитовидной железы после лучевой терапии у детей с лимфомой Ходжкина. Онкопедиатрия. 2018;5(1):24–31. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1863)

ОБОСНОВАНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одна из эффективно излечиваемых злокачественных опухолей у детей. По данным Американского общества борьбы с раковыми заболеваниями (American Cancer Society), пятилетняя общая выживаемость у детей, страдающих ЛХ, варьирует от 86 до 98%. Добиться таких впечатляющих результатов лечения позволила комбинация двух методов лечения — полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии [1, 2]. Однако у большинства больных стали регистрироваться осложнения предшествующей противоопухолевой терапии, частота возникновения которых значительно возросла с увеличением длительности наблюдения. К наиболее частым осложнениям относятся токсические эффекты на эндокринную систему. Облучение области шейно-надключичных лимфатических узлов зачастую приводит к возникновению различной патологии со сторо-

ны щитовидной железы. И самым частым осложнением является развитие постлучевого гипотиреоза, который возникает в среднем спустя 5 лет после завершения лечения. В более поздние сроки (10 лет и более) возможно развитие карцином щитовидной железы [3, 4]. У 6,5% пациентов при инструментальном обследовании диагностируются структурные изменения железы, которые требуют верификации и более углубленного наблюдения в динамике. Учитывая все вышесказанное, пациенты, пролеченные от ЛХ, находятся в группе повышенного риска возникновения дисфункции щитовидной железы.

Целью нашего исследования стало определение критической дозы облучения шейно-надключичной зоны и попадающей в нее щитовидной железы у детей и подростков с первичной лимфомой Ходжкина на этапе консолидирующего лечения.

МЕТОДЫ

В исследование включены сведения о 143 пациентах с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 12 лет), которые получали терапию в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 1993 по 2015 г. По завершению лечения в декретированные сроки пациенты подвергались медицинскому обследованию. Сведения, полученные в ходе лечения и наблюдения за группой больных, регистрировали в электронной базе данных. Анализу подвергали влияние суммарной очаговой дозы ЛТ области шеи на эффективность лечения, а также на частоту возникновения дисфункции щитовидной железы.

Лечебная программа

Основная часть детей получала лечение по риск-адаптированным протоколам Немецкой рабочей группы по изучению и лечению лейкозий у детей, DAL-HD90 (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter) — 42/143 (29,4%) и Санкт-Петербургской группы по изучению лечения лимфомы Ходжкина, СПбЛХ-05, — 86 (60,1%); 15 (10,5%) больным лечение проводилось с использованием блеомицина / этопозиды / адриамицина /

циклофосфида / онковина / прокарбазина / преднизолона — схемы BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone). Все три лечебные программы включали в себя индуктивную полихимиотерапию (табл. 1) и консолидирующее облучение. Риск-адаптированные протоколы отличались стратификационным паттерном. Число циклов ПХТ определялось группой риска, при этом в 1-й группе (благоприятной) проводились 2 цикла, во 2-й (промежуточной) — 4 и в 3-й группе (неблагоприятной) — 6 циклов ПХТ. Для индукции ремиссии в программе DAL-HD90 были использованы комбинации онковина / прокарбазина / преднизолона / адриамицина — OPA (Oncovin, Procarbazine, Prednisolone, Adriamycin) или онковина / этопозиды / преднизолона / адриамицина — OEP (Oncovin, Etoposide, Prednisolone, Adriamycin) и циклофосфида / онковина / прокарбазина / преднизолона — COPP (Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone). При разделении пациентов на группы риска учитывались стадия заболевания и общие симптомы.

Полихимиотерапия в программе СПбЛХ-05 включала в себя следующие комбинации препаратов: винбластин / блеомицин / вепезид / преднизолон — схема VBVP (Vinblastine, Bleomycin, Vepeside, Prednisolone) и адриамицин / блеомицин / винбластин / дакарбазин — ABVD

Darya A. Zvyagintseva, Svetlana A. Kulyova, Evgenia V. Tsyrlina, Sergey N. Novikov

Petrov Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

Thyroid Dysfunction After Radiotherapy in Children with Hodgkin's Lymphoma

Background. The main approach to Hodgkin's lymphoma (HL) treatment is the use of cytostatic and consolidation radiation therapy. The combination of both treatment techniques undoubtedly improves the antitumor effect, but also negatively influence on the functioning of the endocrine glands. The most frequent complications are various diseases of the thyroid gland. **Objective.** Our aim was to determine the relationship between the thyroid disorders and critical dose of neck irradiation in patients with Hodgkin's lymphoma. **Methods.** The study included 143 patients aged 2–17 years with HL. In the treatment of all patients, risk-adapted therapy was used: 42 patients were treated according to the DAL-HD protocol, 86 patients — according to the original risk-adjusted SPbHL protocol, and 15 patients included in the unfavorable prognosis group underwent 6 courses of BEACOPP-basic. The next treatment step was consolidation radiation therapy. When the therapy course was completed, patients were diagnosed with structural and/or functional changes in the thyroid gland. **Results.** The majority of the patients ($n=126$) received concomitant cervico-supraclavicular radiotherapy involving mediastinal lymph nodes in the total focal dose (SOD) of 15–46 Gy. The mean follow-up period was 7.5 years (range: 0–22). Having performed ROC analysis, we determined the critical dose of radiation leading to the development of thyroid dysfunction — more than 39 Gy; the area under the curve was 0.717 ± 0.108 (CI 0.590–0.822; $p=0.0445$). The Youden's Index was 0.3929. **Conclusion.** Irradiation of the neck and thyroid in total dose of 39 Gy and above is associated with a high risk of developing thyroid dysfunction.

Key words: children, Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, thyroid dysfunction.

(For citation: Zvyagintseva Darya A., Kulyova Svetlana A., Tsyrlina Evgenia V., Novikov Sergey N. Thyroid Dysfunction after Radiotherapy in Children with Hodgkin's Lymphoma. *Oncopediatria*. 2018; 5(1):24–31. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1863)

Таблица 1. Схемы полихимиотерапии протоколов DAL-HD90 и СПбЛХ-05

Схема	Препараты	Доза препаратов, мг/м ²	Пути введения	Дни введения
OPPA	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15
	Прокарбазин	100	Р.о.	1–15
	Преднизолон	60	Р.о.	1–15
OERA	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15
	Этопозид	125	В/в	3–6
	Преднизолон	60	Р.о.	1–15
COPP	Винкристин	15	В/в	1 и 8
	Циклофосфамид	500	В/в	1 и 8
	Прокарбазин	100	Р.о.	1–15
	Преднизолон	40	Р.о.	1–15
VBVP	Винбластин	6	В/в	1 и 8
	Блеомицин	10	В/в	1
	Вепезид	100	В/в	1–5
	Преднизолон	40	Р.о.	1–8
ABVD	Адриамицин	25	В/в	1 и 15
	Блеомицин	10	В/в	1 и 15
	Винбластин	6	В/в	1 и 15
	Дакарбазин	375	В/в	1 и 15
BEACOPP (baseline)	Блеомицин	10	В/в	8
	Этопозид	100	В/в	1–3
	Доксорубицин	25	В/в	1
	Циклофосфамид	650	В/в	1
	Винкристин	1,4	В/в	8
	Прокарбазин	100	Р.о.	1–7
	Преднизолон	40	Р.о.	1–14

Примечание. В/в — внутривенно, Р.о. — *per os* (через рот).

(Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine); данные режимы применялись в альтернации друг с другом. При стратификации пациентов на группы риска учитывались следующие неблагоприятные факторы: возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов, биологической активности процесса, bulky (размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов ≥ 5 см и/или медиастинально-торакальный индекс $> 0,33$), стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (E).

С 2010 г. пациенты неблагоприятного прогноза, стратифицированные в высокую группу риска, для индукции ремиссии получали по 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-базовый.

Дозы и поля облучения

После завершения специфической терапии по протоколу DAL-HD90 проводилась консолидирующая лучевая терапия на область ранее вовлеченных, а иногда и смежных лимфатических коллекторов. Суммарные очаговые дозы (СОД) зависели от полноты достигнутой ремиссии и составляли от 25 до 40 Гр. Согласно принципам СПбЛХ-05, для консолидации ремиссии проводилось облучение только ранее пораженных зон. С целью минимизации дозы лучевой терапии, без потери эффективности использовался принцип ответ-адаптированной терапии (*response-adapted therapy*), согласно которому СОД подбирались индивидуально для каждой конкретной лимфатической зоны: в случае

достижения полной либо частичной ремиссии СОД составляла 25 Гр, а при регрессе опухолевой массы менее чем на 75% — 30–32 Гр [1].

Методология облучения

При поражении шейных и/или надключичных лимфатических узлов с одной стороны верхняя граница поля устанавливалась на 1–2 см выше нижнего края скулового отростка и в медиальной части проходила по нижнему краю нижней челюсти. Если поражение было ограничено надключичными лимфатическими узлами, то верхняя граница поля могла быть расположена на уровне гортани. Нижняя граница проходила на 1–2 см ниже ключицы, латеральная определялась локализацией опухолевых масс и обычно располагалась между средней и наружной третями ключицы, медиальная граница также зависела от локализации и объема пораженных лимфатических узлов и проходила по краю поперечных отростков позвонков или включала в себя все тела позвонков при медиальном расположении опухоли. При установке блоков следовало уделять особое внимание защите гортани (рекомендуемая суммарная доза на гортань не более 20 Гр), спинного мозга (СОД не более 35 Гр), нижней челюсти (защита корней зубов от рассеянного излучения). При поражении шейных и/или надключичных лимфатических узлов с обеих сторон формировалось общее поле с границами, установленными по тем же принципам и анатомическим ориентирам.

Этическая экспертиза

Протокол исследования СПбЛХ одобрен локальным комитетом по этике (№ 105, 2009 г.).

Статистический анализ

Показатели выживаемости анализировали при помощи метода Каплана–Мейера: оценивали показатели общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Оценка значимости различий частот изучаемого признака в независимых группах проводилась с помощью log-rank теста (показатели считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$). С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристика приемника) выявлена пороговая доза облучения, приводящая к развитию дисфункций щитовидной железы в отдаленном периоде наблюдения. Был применен статистический пакет программ для биомедицинских наук Medcalc, version 12.2.1.0 [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В группе пациентов, вошедших в исследование ($n=143$), соотношение по полу было одинаковым — 1:1: мальчиков 72 (50,3%), девочек — 71 (49,7%). Около половины пациентов (68; 7,6%) имели II стадию заболевания, III и IV стадии диагностированы практически в одинаковом проценте случаев (у 36; 24,5%, и 31; 21,7% соответственно), I стадия заболевания выявлена у 9 (6,3%) детей. У 1/3 пациентов (46; 32,3%) заболевание сопровождалось общей симптоматикой, более половины детей (89; 62,2%) имели биологическую активность процесса. У большинства (117; 81,8%) морфологическим вариантом опухоли был нодулярный склероз, реже

отмечался смешанно-клеточный вариант (16; 11,2%); в 8 (5,6%) случаях диагностировано лимфоидное преобладание и в 1 (0,7%) — лимфоидное истощение (табл. 2).

Облучение шейно-надключичной зоны в СОД от 15 до 46 Гр (среднее значение 31 Гр) проводилось 126 (88,1%) пациентам из 143 (рис. 1).

В табл. 3 представлены сведения о дозе облучения шейно-надключичной зоны у пациентов, вклю-

Таблица 2. Характеристика больных с лимфомой Ходжкина

Характеристика	Число больных, $n=143$	
	абс.	%
Пол:		
• мужской	72	50,3
• женский	71	49,7
Стадия:		
• I	9	6,3
• II	68	47,6
• III	35	24,5
• IV	31	21,7
В-симптомы:		
• есть (B)	46	32,2
• нет (A)	97	67,8
b-симптомы:		
• есть (b)	89	62,2
• нет (a)	54	37,8
Морфологический вариант:		
• лимфоидное преобладание	8	5,6
• нодулярный склероз	117	81,8
• смешанно-клеточный	16	11,2
• лимфоидное истощение	1	0,7
• нет данных	1	0,7

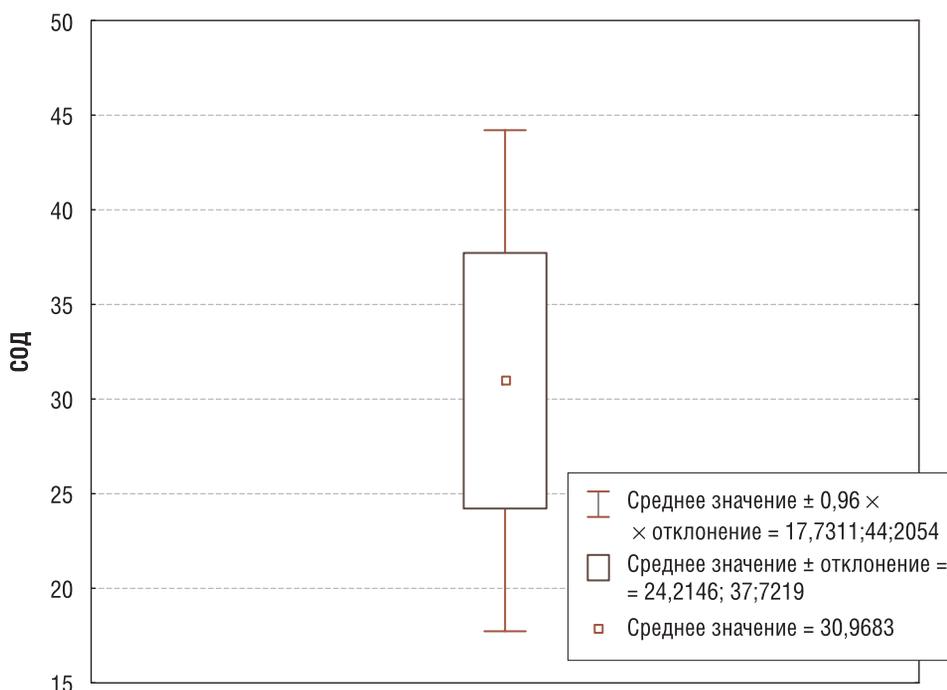
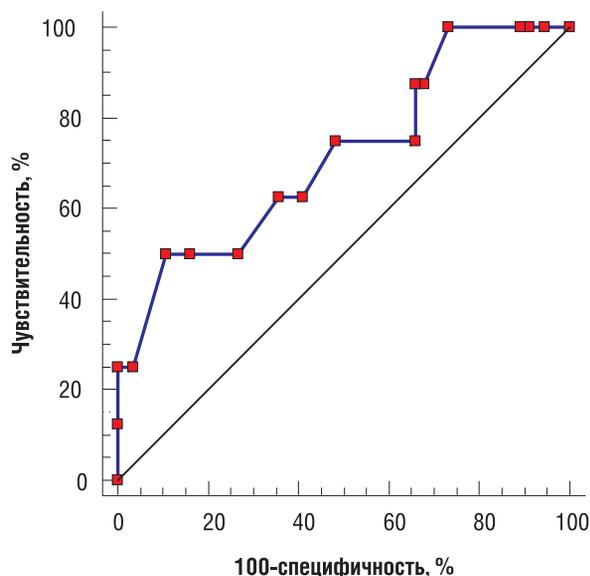


Рис. 1. Среднее значение и количественные границы суммарной очаговой дозы (СОД) шейно-надключичной зоны с включением щитовидной железы

Таблица 3. Суммарные очаговые дозы (СОД) на шейно-надключичные лимфатические узлы

СОД, Гр	Число больных	%
15–20	4	3,2
21–25	14	11,1
26–30	40	31,7
31–35	30	23,8
36–40	33	26,2
41 и более	5	4
Всего	126	100

**Рис. 2.** ROC-кривая суммарной очаговой дозы (чувствительность 50%, специфичность 89,3%; пороговое значение >39 Гр)

ченных в исследование. Дозу 26–30 Гр получила 1/3 больных (40/126; 31,7%), 31–35 Гр — 30/126 (23,8%), 36–40 Гр — 33/126 (26,2%); доза, превышающая 41 Гр, использована у 5/126 (4%) детей, менее 25 Гр — у 18/126 (14,3%).

Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий максимального значения индекса Юдена. Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием, для показателя СОД на шейно-надключичные лимфатические узлы, приводящей к дисфункции щитовидной железы в отдаленный период наблюдения за пациентами с лимфомой Ходжкина, оказалась доза более 39 Гр. Площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) для СОД составила $0,717 \pm 0,108$ (доверительный интервал 0,590–0,822; $p=0,0445$). Индекс Юдена для этого показателя был 0,3929 (рис. 2). Пороговое значение — СОД 39 Гр (чувствительность 50%, специфичность 89,3%).

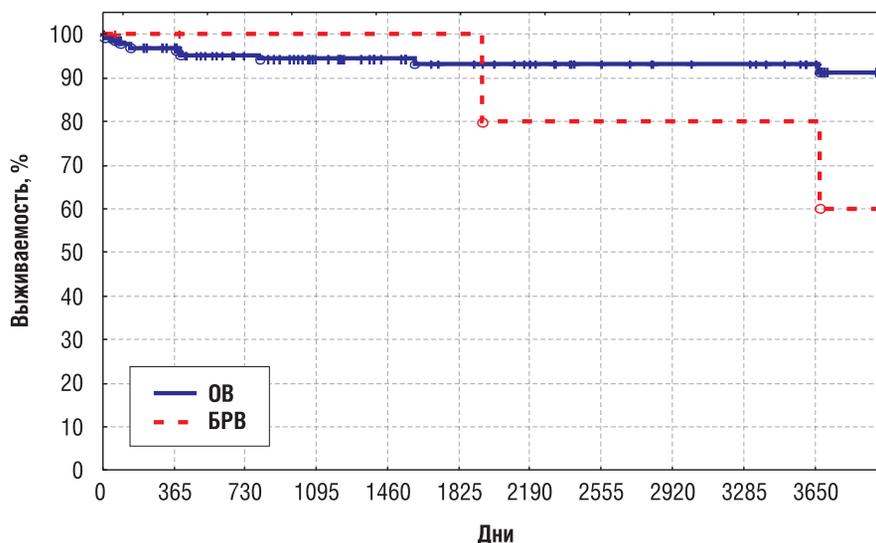
Основные результаты исследования

Общая пятилетняя выживаемость пациентов, включенных в исследование, составила 93,2% [90,9; 95,5], безрецидивная — 92,2% [89,5; 94,9] (рис. 3).

На рис. 4 и в табл. 4 представлены показатели выживаемости пациентов, получивших ту или иную дозу лучевой терапии. При этом общая выживаемость в группе пациентов, получивших облучение шейно-надключичных лимфатических узлов в СОД >25 Гр, составила 93,3%, при облучении в дозе ≤25 Гр выживаемость была 100%. Отличия в показателях выживаемости оказались незначительными ($p=0,32008$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной проблемой терапии лимфомы Ходжкина является развитие поздних осложнений предшествующего лечения. В настоящее время существует множество исследований, доказывающих, что пациенты, излеченные от ЛХ в детстве, оказываются в группе риска по возникновению ряда осложнений. Оказалось, что данная группа больных подвержена повышенному риску развития вторых злокачественных новообразований, а также возникновению патологий со сторо-

**Рис. 3.** Общая (ОБ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость пациентов, включенных в исследование ($n=143$)

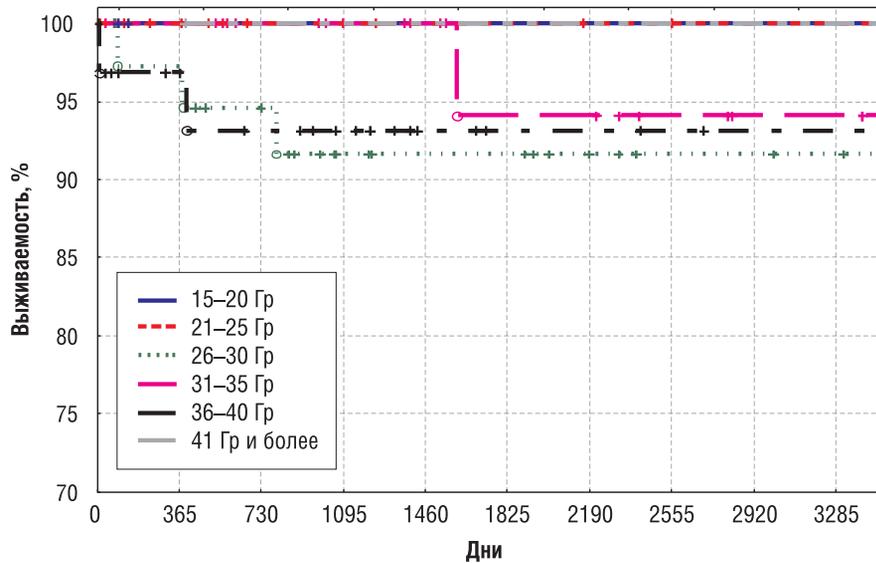


Рис. 4. Выживаемость пациентов в зависимости от суммарной очаговой дозы (n=126)

Таблица 4. Выживаемость пациентов, облучавших шейно-надключичные лимфатические узлы

СОД, Гр	Общая выживаемость	SE*
15–20	100	-
21–25	100	-
26–30	91,6	4,6
31–35	94,1	5,7
36–40	93,1	4,7
41 и более	80	17,9

Примечание. * — стандартная ошибка (standard error).

ны эндокринной, легочной, сердечно-сосудистой и других систем организма [6, 7]. Риск возникновения рецидива с течением времени становится все меньше, однако риск реализации поздних осложнений лечения значительно повышается спустя десятки лет после завершения терапии [8, 9].

Из заболеваний щитовидной железы, обусловленных лучевой терапией, в первую очередь следует упомянуть гипотиреозидизм. Гипотиреозидизм детерминирован тотальной дозой облучения на железу и продолжительностью наблюдения. Дополнительными факторами риска для развития гипотиреозидизма являются женский пол, белая раса, возраст на момент лечения старше 15 лет [10]. По данным некоторых авторов, частота гипотиреозидизма у пациентов, леченных по поводу лимфомы Ходжкина, составляет 28%; у леченных же с применением суммарных доз облучения >45 Гр к 20-летнему сроку наблюдения частота гипотиреозидизма повышается до 50% [10]. В противоположность этим данным у больных острым лимфобластным лейкозом кумулятивная частота гипотиреозидизма составляет всего 1,6%, что, тем не менее, существенно выше, чем в общей популяции [2]. У пациентов, получивших >20 Гр при кранио-

спинальном облучении, риск развития гипотиреозидизма очень высок. Поскольку гипотиреозидизм может диагностироваться и после 25-летнего срока, больные из группы риска подлежат наблюдению в течение всей жизни.

Под влиянием стандартной химио- и лучевой терапии может происходить как гибель тиреоцитов, так и образование антител к тиреоглобулину, что приводит к развитию аутоиммунного тиреоидита и, соответственно, как к гипо-, так и к гипертиреозу [11]. По данным E. Chow с соавт., из 3579 детей, проживших 15 лет после лечения лимфолейкоза, функциональные нарушения щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) наблюдались у 1,6% в сравнении с 0,6% среди 3846 здоровых сверстников [2].

Воздействие на щитовидную железу прямого или рассеянного облучения является существенным фактором риска для развития в ней доброкачественных и злокачественных опухолей. Связь между облучением и опухолями щитовидной железы линейная для низких доз радиации и обратная для доз >30 Гр, при этом риск возникновения опухолей щитовидной железы остается высоким по сравнению с общей популяцией [3]. По данным A. Taylor с соавт., в Великобритании стандартизованный показатель частоты вторичного тиреоидного рака равен 18 [12]. Большинство опухолей щитовидной железы являются дифференцированными карциномами (папиллярными или фолликулярными) с латентным периодом в среднем 20,8 года. Обусловленный облучением рак щитовидной железы имеет торпидное течение подобно первичному тиреоидному раку у детей. Вторичный тиреоидный рак долгое время после облучения не манифестирует, поэтому данная категория больных должна наблюдаться в течение всей жизни [13, 14].

Вопрос о величине СОД, необходимой для достижения длительного безрецидивного контроля над ЛХ, имеет принципиальное значение

и остается не до конца решенным. В 2006 г. [4] был проведен детальный анализ литературных и собственных данных, который позволил констатировать достоверную обратную зависимость между величиной СОД и вероятностью рецидивирования ЛХ в облученных областях. Обнаруженная им зависимость имела S-образный характер с выраженным снижением риска рецидива ЛХ с 48% в тех случаях, когда величина СОД составляла 10–20 Гр, до 26% при суммарной дозе облучения 21–30 Гр, 11% — при 31–40 Гр и чуть больше 1% — при 41–44 Гр [4].

В качестве рекомендации можно процитировать одного из наиболее авторитетных радиоонкологов нашего времени L. Prosnitz: «Вопрос об оптимальной дозе представляется достаточно ясным: облучение пораженных областей в суммарной дозе 20 Гр в тех случаях, когда лучевая терапия проводится после достижения полной клинической ремиссии с помощью ПХТ, с точки зрения локального контроля эквивалентно облучению в более высоких суммарных дозах при выполнении радикальной лучевой терапии. Кроме того, наши данные так же, как и результаты исследований SWOG (Юго-Западная онкологическая группа, Southwest Oncology Group) и CCG (Группа по изучению рака у детей, Children's Cancer Group), не позволяют сделать заключения о необходимости увеличения суммарной поглощенной дозы на очаги массивного поражения, если эти опухолевые массы отвечают на проводимую ПХТ» [15].

Применение комбинированной химиолучевой терапии привело к пересмотру основных принципов лечения больных ЛХ [1, 16]. Лучевая терапия из основного метода лечения, позволившего расценивать ЛХ как потенциально излечимое заболевание, превратилась в дополнительный компонент лечения, обеспечивающий стойкую безрецидивную выживаемость и позволяющий снизить интенсивность и токсичность ПХТ. Важный вклад в разработку дифференцированного подхода к выбору объема радиотерапии внесли достижения методов визуализации, которые позволяют с высокой точностью устанавливать объем первичного поражения и топографию резидуальных (остаточных) изменений после завершения ПХТ [17, 18]. В настоящее время широкое распространение получил метод облучения так называемых вовлеченных полей [19], хотя ряд европейских центров изучает возможность дальнейшего уменьшения размера лучевой терапии до облучения вовлеченных лимфатических узлов в объеме их первичного поражения. Обсуждается возможность более радикального сокращения площади радиационных полей до облучения только резидуальных (остаточных) очагов ЛХ, определяемых по данным анатомических (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография) или функциональных (позитронно-эмиссионная томография и/или сцинтиграфия с ^{67}Ga) методов диагностики [17, 18].

Несомненно, требует окончательного решения вопрос об оптимальных значениях СОД, используемых при тех или иных клинических ситуациях. Как уже подчеркивалось выше, долгое время стандартной дозой облучения при консолидирующей лучевой терапии на область субклинических и/или регрессировавших в процессе химиотерапии очагов поражения оставалась доза, не превышающая 30 Гр. Результаты рандомизированных исследований убедительно показывают, что величина суммарной дозы в указанных случаях может быть снижена до 20–25 Гр. Эти же данные были подтверждены и в результате нашего исследования. Общая выживаемость в группе пациентов, получивших лучевую терапию на шейно-надключичные лимфатические узлы в СОД >25 Гр, составила 93,3%, при облучении в дозе ≤ 25 Гр выживаемость была 100%. При этом различия в показателях выживаемости оказались несущественными ($p=0,32008$). Активно изучается возможность дальнейшего уменьшения суммарной очаговой дозы до 15 Гр у больных с быстрым (после 1–2 циклов) и полным ответом на ПХТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным терапевтическим фактором, обладающим тиреотоксичным действием, является лучевая терапия. Нами доказано, что доза ЛТ ≥ 39 Гр сопряжена с повышенным риском развития дисфункции щитовидной железы. А при оценке выживаемости больных выявлено, что снижение дозы консолидирующей лучевой терапии не оказывает негативного влияния как на общую, так и безрецидивную выживаемость пациентов. Учитывая высокую частоту развития поздних побочных эффектов лечения, прогнозируемо длительный период жизни у большинства больных лимфомой Ходжкина, современные исследования направлены на поиск программ терапии, характеризующихся минимальным профилем токсичности без потери их эффективности. В настоящее время в лечебную практику уже внедрены так называемые риск-адаптированные программы лечения, созданные с учетом прогностических факторов и позволяющие уменьшить как лучевые, так и цитостатические нагрузки на растущий детский организм. Однако необходимо продолжать исследования, направленные на изучение частоты и характера поздних побочных эффектов лечения пациентов с ЛХ, что позволит не только своевременно диагностировать патологию, но продолжить модификацию современных программ терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков // *Вопросы онкологии*. — 2008. — Т.54. — №1 — С. 53–58. [Kuleva SA, Anishkin MYu, Kolygin BA. A comparison of two risk-adapted regimens of therapy of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Vopr Onkol*. 2008;54(1):53–58. (In Russ).]
2. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):432–437. doi: 10.1002/pbc.22082.
3. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003;97:2397–2403. doi: 10.1002/cncr.11362.
4. Ziara K, Bubala H, Glowacki J, et al. [Thyroid function after external irradiation of the neck in patients with Hodgkin's disease long term observation. (In Polish).] *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006;12(4):261–267.
5. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561–577.
6. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):971–980. doi: 10.1093/jnci/95.13.971.
7. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol*. 2010;44(3):187–193. doi: 10.2478/v10019-010-0034-8.
8. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(19):1466–1474. doi: 10.1093/jnci/dji293.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. 352 p.
10. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227–3232. doi: 10.1210/jc.85.9.3227.
11. Au WY, Lie AK, Kung AW, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):383–388. doi: 10.1038/sj.bmt.1704766.
12. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009;125(10):2400–2405. doi: 10.1002/ijc.24581.
13. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):4–15. doi: 10.1016/j.radonc.2008.12.016.
14. Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(3):300–306. doi: 10.1002/pbc.20474.
15. Prosnitz LR. Consolidation radiotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease: is it dead? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):605–608.
16. Diehl V. Chemotherapy or combined modality treatment: the optimal treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):15–18. doi: 10.1200/JCO.2004.10.910.
17. Remonay R, Morelle M, Giammarile F, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy: economic results of a STIC study. *Cancer Radiother*. 2009;13(4):313–317. doi: 10.1016/j.canrad.2009.03.002.
18. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, et al. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy — is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology*. 2007;244(1):257–262. doi: 10.1148/radiol.2441060810.
19. Koh ES, Tran TH, Heydarian M, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol*. 2007;2:13. doi: 10.1186/1748-717X-2-13.
20. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol*. 2004;22(1):62–68. doi: 10.1200/Jco.2004.01.021.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Звягинцева Дарья Андреевна, детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-10, **e-mail:** kiwi_89@mail.ru, **SPIN-код:** 7834-0152, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

Кулёва Светлана Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-10, **e-mail:** Kulevadoc@yandex.ru, **SPIN-код:** 3441-4820, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

Цырлина Евгения Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-55, **e-mail:** evg.tsyrlina@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-55, **e-mail:** krokon@mail.ru, **SPIN-код:** 7346-0687, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1864

О.П. Колбацкая, Т.В. Горбунова, Н.Н. Тупицын

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

Изучение количества CD57+ цитотоксических Т-лимфоцитов костного мозга при развитии мелкокруглоклеточных сарком у детей: ретроспективное когортное исследование

В современной литературе недостаточно данных о содержании популяции цитотоксических CD57+ Т-лимфоцитов (ЦТЛ) костного мозга у детей в норме и при развитии мелкокруглоклеточных сарком (рабдомиосаркомы и саркомы Юинга). **Цель исследования** — изучить количество CD57+ ЦТЛ в костном мозге детей при развитии мелкокруглоклеточных сарком. **Методы.** Проведен ретроспективный когортный анализ за период с 2006 по 2011 г. результатов обследования 47 больных в возрасте от 1 года до 17 лет, средний возраст 8,6 года, у которых был исследован пунктат костного мозга морфологическим и иммуноцитометрическим методом. Полученные средние значения CD57+ Т-клеток (процентные и абсолютные) обрабатывались статистической программой SPSS17. **Результаты.** Рабдомиосаркома была диагностирована у 16 больных, саркома Юинга — у 16, диагнозы подтверждены морфологическим и иммуногистохимическим методами. Пациенты, у которых исключены злокачественные неоплазии, составили контрольную группу (n=15). При саркоме Юинга повышены проценты CD3+CD57+ (p=0,022) и CD8+CD57+ (p=0,028) субпопуляций. Процентное и абсолютное содержание CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеток в костном мозге больных рабдомиосаркомой не отличалось от контрольных значений (p=0,125 и p=0,181 соответственно). Сравнение процентов CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеток костного мозга в обеих группах больных различий не выявило (p=0,091 и p=0,060 соответственно). У больных саркомой Юинга выше абсолютные количества CD3+CD57+ и CD8+CD57+ (p=0,009 и p=0,014 соответственно) Т-клеточных субпопуляций, чем у больных рабдомиосаркомой. **Заключение.** Каждое злокачественное заболевание на этапе диагностики характеризуется специфическими изменениями субпопуляционного состава CD57+ ЦТЛ поздних стадий дифференцировки в костном мозге, что позволяет выявлять их клиническое и прогностическое значение, лучше понимать механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы и может быть использовано при разработке программ иммунотерапии.

Ключевые слова: детская онкология, костный мозг, цитотоксические Т-лимфоциты, саркома Юинга, рабдомиосаркома.

(Для цитирования): Колбацкая О.П., Горбунова Т.В., Тупицын Н.Н. Изучение количества CD57+ цитотоксических Т-лимфоцитов костного мозга при развитии мелкокруглоклеточных сарком у детей: ретроспективное когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):32–40. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1864

ОБОСНОВАНИЕ

Саркомы мягких тканей и костей составляют 12% всех злокачественных опухолей детского возраста, характеризуются быстрым прогрессированием, гематогенным и лимфогенным метастазированием. Несмотря на достижения последнего десятилетия в области химиолучевого лечения сарком у детей, прогноз при распространенных стадиях опухолевого процесса остается неблагоприятным, и пятилетняя общая выживаемость больных не превышает 25–30% [1, 2]. До сих пор остаются неизученными иммунологические факторы прогноза при солидных опухолях у детей.

Особое место среди этих факторов занимает состояние иммунной системы костного мозга.

В последние годы доказана важная роль костного мозга в поддержании иммунного гомеостаза организма [3]. Костный мозг, с одной стороны, является центральным органом гемопоэза и иммунопоэза, обеспечивает сохранность и целостность организма, с другой — функционирует как вторичный лимфоидный орган, в котором находятся основные антителопродуценты (плазматические клетки), цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), Т-хелперы, регуляторные Т-клетки, В-лимфоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры, нату-

ральные Т-киллеры, миелоидные супрессорные и мезенхимальные стволовые клетки [3]. Одними из основных клеток-эффекторов в противоопухолевом иммунном ответе являются ЦТЛ, распознаваемые по наличию маркеров CD3+ и CD8+ [4]. Противоопухолевый иммунитет человека связан с формированием клона антигенспецифических CD3+CD8+ Т-эффекторов, способных распознавать и осуществлять реакции киллинга опухолевых клеток [4].

В экспериментальной работе М. Feuerer и соавт. показано, что костный мозг является ключевым органом в формировании противоопухолевого иммунного ответа, эффективность которого коррелирует с количеством зрелых Т-клеток костного мозга [5]. В исследовании была доказана возможность костного мозга в отсутствие вторичных лимфоидных органов образовывать пул ЦТЛ и Т-клеток

памяти и осуществлять эффективный противоопухолевый иммунитет против гематогенно распространяющихся злокачественных клеток [5].

Как известно в настоящее время, появление опухолевого клона и его пролиферация сопровождаются хронической антигенной стимуляцией клеточного звена иммунитета, что приводит к постепенному накоплению антигенспецифических олигоклональных Т-клеток на поздних стадиях дифференцировки [4, 6]. Фенотипически Т-клетки на поздних стадиях дифференцировки характеризуются отсутствием CD45RO-изоформы, снижением/отсутствием экспрессии костимуляторных молекул CD27/CD28, утратой хемокинового рецептора CCR7 (chemokine receptor type 7) и приобретением экспрессии CD57 вместе с реэкспрессией CD45RA [6]. По своим функциональным свойствам CD8+CD28-CD57+ Т-клетки описываются как

Olga P. Kolbatskaya, Tatiana V. Gorbunova, Nikolai N. Tupitsyn

Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

33

A Study of the Amount of CD57+ Cytotoxic T-lymphocytes in Bone Marrow associated with the Development of Small Round Cell Sarcomas in Children: A Retrospective Cohort Study

Background. There is little data on the number of CD57+ cytotoxic T-lymphocytes (CTL) in the bone marrow of healthy children and children with developing small round cell sarcomas (rhabdomyosarcoma and Ewing`s sarcoma). **Objective.** Our aim was to study the amount of CD57 + CTL in bone marrow of children with developing small round cell sarcomas. **Methods.** A retrospective cohort analysis was conducted for the period of 2006–2011. It enrolled 47 patients aged 1–17 y.o. (mean age — 8.6 years) who underwent the bone marrow aspiration; the examination results were studied with morphological and immunocytometric method. The obtained mean values of CD57+ T-cell were processed by the statistical program SPSS17. **Results.** Rhabdomyosarcoma (RMS) was diagnosed in 16 patients, Ewing`s sarcoma (ES) — in 16 patients. The control group included 15 patients with no malignant tumours. In patients with ES, higher percent of CD3+CD57+ ($p=0.022$) and CD8+CD57+ ($p=0.028$) subpopulations was registered. The percentage and absolute level of CD3+CD57+ and CD8+CD57+ T-cells in the bone marrow of patients with RMS did not differ from the control ($p=0.125$ and $p=0.181$ respectively). Comparison of percentage of CD3+CD57+ and CD8+CD57+ T-lymphocyte subpopulations in subjects of both groups revealed no differences ($p=0.091$ and $p=0.060$ respectively). We registered higher amount of CD3+CD57+ and CD8+CD57+ T-cell subpopulations in patients with ES than in patients with RMS ($p=0.009$ and $p=0.014$ respectively). **Conclusion.** Each malignant disease when diagnosing is characterized by specific changes in the patterns of CD57 + CTL subpopulations derived from the bone marrow which allows to reveal its clinical and prognostic significance, understand better the mechanisms of interaction between the tumor and the immune system, and serve for the development of immunotherapy programs.

Key words: pediatric oncology, bone marrow, cytotoxic T-lymphocytes, Ewing`s sarcoma, rhabdomyosarcoma.

(For citation: Kolbatskaya Olga P., Gorbunova Tatiana V., Tupitsyn Nikolai N. A Study of the Amount of CD57+ Cytotoxic T-lymphocytes in Bone Marrow associated with the Development of Small Round Cell Sarcomas in Children: A Retrospective Cohort Study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):32–40. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1864)

в высокой степени цитотоксичные [6]. Также было показано, что экспрессия CD57 строго коррелирует с одновременной экспрессией гранзимов и перфорина в CD8+ Т-клетках, и экспрессия этих цитолитических молекул в CD8+CD28-CD57+ Т-клетках существенно выше, чем в их CD8+CD28+CD57-предшественниках [6].

Дефекты иммунной системы костного мозга могут иметь значение уже на этапе возникновения саркомы Юинга, так как некоторые авторы доказывают в качестве источника происхождения опухоли мультипотентную мезенхимальную стволовую клетку, находящуюся в костном мозге [7]. В других исследованиях показана тесная связь лимфоцитов костного мозга и клеток костных и мягкотканых сарком [8, 9]. Отечественные авторы ранее показали, что клетки естественной резистентности костного мозга приводят к редукции имеющихся метастазов сарком и предотвращают появление новых [10, 11].

Среди литературных источников мало работ, посвященных изучению иммунной системы костного мозга в педиатрической практике при развитии злокачественных заболеваний. Так, P. Yotnda и соавт. на примере пре-В острого лимфобластного лейкоза у больных в возрасте от 2 до 11 лет показали, что существующий *in vivo* специфический иммунный ответ не подавляет лейкоэмический клон, так как Т-клеточный иммунный ответ с участием Т-хелперов и ЦТЛ был ингибирован на многих уровнях, что в целом объясняет его неэффективность [12]. Но в настоящее время нет систематизированных данных о показателях иммунной системы костного мозга детей в норме, о количественных и качественных особенностях иммунной системы костного мозга пациентов данной возрастной группы при развитии злокачественных неоплазий (в частности мелкокруглоклеточных сарком), их клиническом и прогностическом значении и возможности применения иммунотерапии.

Целью нашего исследования было изучить количественные особенности субпопуляционного состава CD57+ ЦТЛ костного мозга поздних стадий дифференцировки у детей в норме, а также выявить изменения их содержания при развитии мелкокруглоклеточных сарком (рабдомиосаркомы и саркомы Юинга).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты моложе 17 лет, у которых впервые диагностирована мелкокруглоклеточная саркома (саркома Юинга или рабдомиосаркома);
- пациенты, которым в ходе обследования выполнена пункция костного мозга.

Критерии исключения:

- пациенты, у которых при пункции костного мозга диагностировано тотальное замещение гемопозитической ткани опухолевой;
- выбывание из наблюдения;
- отсутствие миелограммы в истории болезни;
- отсутствие информированного согласия родителей пациента на проведение пункции костного мозга;
- неинформативная миелограмма (значительная примесь периферической крови в пунктате).

Условия проведения

Исследование проведено на базе научно-исследовательских институтов клинической онкологии и детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Период учета данных

Февраль 2006 – февраль 2011 г.

Описание медицинского вмешательства

Пунктат костного мозга брали под общей анестезией путем пункции задней ости подвздошной кости. Выбор анестезиологического пособия осуществлялся врачом-анестезиологом в каждом случае индивидуально в зависимости от состояния пациента, локализации опухолевого процесса и его распространенности. Пунктат, взятый в объеме не более 0,5 мл, помещали в пробирки с сухой этилендиаминтетрауксусной кислотой (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) во избежание коагуляции. Всем больным проведено морфологическое и иммунологическое (количественный анализ лимфоцитарных субпопуляций) исследование костного мозга.

Из пунктата костного мозга готовили морфологические препараты с последующей их окраской по Паппенгейму. Оценка количества ядродержащих клеток пунктата проводили на гематологическом анализаторе. Иммунофенотипирование у всех пациентов осуществляли методом прямой иммунофлюоресценции с использованием тройной флюоресцентной метки. Ядродержащие клетки пунктата костного мозга выделяли путем стандартного лизиса эритроцитов. Окраска лимфоцитарных популяций (трехцветная флюоресценция) проводилась с использованием широкой панели моноклональных антител (табл. 1) [13].

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами и обрабатывалась авторами этой статьи.

Этическая экспертиза

Проведение пункции костного мозга осуществлялось только с информированного согла-

Таблица 1. Панель моноклональных антител для изучения субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга (авторская таблица Т.В. Горбуновой [13])

Проба	FITC	PE	PE/Сy5 (PerCP)	Экспрессия на клетках
1	Ig G2a	IgG1	IgG1	Контроль
2	Ig G2a	IgG1	CD45	Контроль
3	CD3	CD56	CD45	Т-клетки и НК-клетки
4	CD19	CD5	CD45	В-лимфоциты
5	IgG2a	IgG1	CD3	Контроль в пределах Т-клеток
6	CD4	CD62L	CD3	Т-хелперы, в т.ч. CD62L
7	CD8	CD38	CD3	ЦТЛ, в т.ч. CD38
8	CD8	HLA-DR	CD3	ЦТЛ, в т.ч. HLA-DR+
9	CD57	CD8	CD3	ЦТЛ, в т.ч. CD57
10	CD8	CD28	CD3	ЦТЛ, в т.ч. CD28
11	TCR $\alpha\beta$	CD25	CD3	TCR $\alpha\beta$
12	TCR $\gamma\delta$	CD2	CD3	TCR $\gamma\delta$

Примечание. FITC (fluorescein isothiocyanate) — флюоресцеин-изоотиоцианат, флюоресцентная метка на моноклональные антитела; PE (phycoerythrin) — фикоэритрин, флюоресцентная метка на моноклональные антитела; PE/Сy5 (PerCP) (phycoerythrin/cyanine 5) — фикоэритрин/цианин 5, флюоресцентная метка на моноклональные антитела. ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты.

сия родителей пациента, о чем свидетельствовал подписанный ими протокол обследования пациента в истории болезни. Пункция костного мозга являлась обязательной процедурой, поскольку ее результаты (наличие или отсутствие поражения костного мозга саркомой) влияют на определение стадии заболевания и выбор лечебной тактики. Специальные проверки протокола обследования пациентов этическим комитетом не проводились.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистические расчеты проведены с помощью программы SPSS 17 (IBM Corporation, США) и включали корреляционный анализ (коэффициент Пирсона), сравнение средних (критерий Стьюдента) и точный критерий Фишера с доверительным интервалом 95%. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены данные обследования (истории болезни) 32 больных солидными опухолями (рабдомиосаркома и саркома Юинга) и 15 пациентов, у которых исключены злокачественные неоплазии (контрольная группа). Диагноз во всех случаях верифицирован на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата саркомы в отделе патологической анатомии опухолей человека.

Характеристика групп больных

Рабдомиосаркома диагностирована у 16 больных, у которых при морфологическом исследова-

нии костного мозга исключено метастатическое поражение. Мальчиков и девочек было по 8 человек (по 50% соответственно) в возрасте от 1 года до 15 лет, средний возраст 6,8 года.

Группа больных саркомой Юинга включает 16 человек — 11 (68,8%) мальчиков и 5 (31,2%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет, средний возраст 10,6 года. Классическая саркома Юинга была диагностирована у 12 (75%) больных, примитивная нейроэктодермальная опухоль — у 3 (18,8%), опухоль Аскина — у 1 (6,3%).

Характеристика группы сравнения

В данную группу включены 15 пациентов, из них 11 (73,3%) мальчиков и 4 (26,7%) девочки в возрасте от 1 года до 17 лет, медиана возраста 8,4 года. Пациенты обследовались в научно-консультативном отделении НИИ детской онкологии и гематологии в связи с наличием доброкачественных опухолей, пороков развития органов и тканей, воспалительных процессов (нозологии: ангиофиброма нижней губы, фиброзная дисплазия, порок развития левого легкого, нейрофиброматоз, липома, псевдотумор правой орбиты, макроорхизм, цистит, лимфангиома левого надпочечника, реактивный лимфаденит). Наличие у них злокачественных опухолей исключено по данным гистологического исследования. При изучении субпопуляций лимфоцитов пациентов контрольной группы использована та же панель антител, что и при исследовании лимфоцитов костного мозга больных саркомой (см. табл. 1). Мы использовали результаты исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга пациентов, не имеющих злокачественных опухолей, для сопоставления

с результатами, полученными при изучении лимфоцитарных субпопуляций больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга.

Основные результаты исследования

Определены относительные и абсолютные количества CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеток в популяции лимфоцитов костного мозга больных мелкоклеточными саркомами (табл. 2, 3).

Сравнение относительных и абсолютных количеств CD3+CD57+ Т-клеток костного мозга больных саркомой Юинга и контрольной группы выявило значимое повышение процентного содержания CD57-позитивных клеток в CD3+ и CD8+ субпопуляциях костного мозга. Так, у больных саркомой Юинга отмечено более чем двукратное повышение процента CD3+CD57+ Т-клеток (38,4±6,4 против 16,9±5,6%; $p=0,022$) и более чем двукратное повышение процента CD8+CD57+ Т-клеток (25,8±3,7 против 11,6±5,0%; $p=0,028$) (табл. 4).

Сравнение абсолютного содержания CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеточных субпопуляций костного мозга контрольной группы и больных

саркомой Юинга значимых различий не выявило ($p=0,640$ и $p=0,686$ соответственно).

Сравнение относительных и абсолютных количеств CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеточных субпопуляций костного мозга больных рабдомиосаркомой и контрольной группы также не выявило значимых различий ($p=0,125$ и $p=0,181$ соответственно).

Сравнение относительных и абсолютных количеств CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеток костного мозга между двумя группами больных выявило значимые различия только в абсолютных значениях: так, у больных саркомой Юинга было выше абсолютное число CD3+CD57+ субпопуляции (4,5±0,8 против 1,2±0,3; $p=0,009$) и CD8+CD57+ субпопуляции (3,4±0,6 против 0,8±0,3; $p=0,014$) (табл. 5). Сравнение процентного содержания CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-субпопуляций костного мозга между двумя группами больных значимых различий не выявило ($p=0,091$ и $p=0,060$ соответственно).

Нежелательные явления

В ходе проведения медицинского вмешательства нежелательных явлений не отмечено.

Таблица 2. Относительные и абсолютные количества CD57+ Т-клеток в CD3+ субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга

Группы	Относительные количества			Абсолютные количества		
	min	max	M±m	min	max	M±m
Контрольная	2,2 (n=11)	55,0 (n=11)	16,9±5,6 (n=11)	0,1 (n=10)	10,3 (n=10)	3,8±1,3 (n=10)
Больные рабдомиосаркомой	5,9 (n=8)	77,1 (n=8)	19,6±0,3 (n=8)	0,2 (n=7)	2,7 (n=7)	1,2±0,3 (n=7)
Больные саркомой Юинга	7,6 (n=14)	80,8 (n=14)	38,4±6,4 (n=14)	0,3 (n=13)	8,7 (n=13)	4,5±0,8 (n=13)

Таблица 3. Относительные и абсолютные количества CD57+ Т-клеток в CD8+ субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга

Группы	Относительные количества			Абсолютные количества		
	min	max	M±m	min	max	M±m
Контрольная	0 (n=10)	44,0 (n=10)	11,6±5,0 (n=10)	0 (n=9)	9,1 (n=9)	2,9±1,2 (n=9)
Больные рабдомиосаркомой	2,5 (n=7)	49 (n=7)	12,2±6,2 (n=7)	0,1 (n=6)	1,9 (n=6)	0,8±0,3 (n=6)
Больные саркомой Юинга	2,3 (n=14)	51,4 (n=14)	25,8±3,7 (n=14)	0,1 (n=13)	6,9 (n=13)	3,4±0,6 (n=13)

Таблица 4. Сравнение относительных количеств CD3+CD57+ Т-клеток костного мозга больных саркомой Юинга и контрольной группы

Субпопуляции	Контрольная группа	Больные саркомой Юинга	p
CD3+CD57+	16,9±5,6 (n=11)	38,4±6,4 (n=14)	0,022
CD8+CD57+	11,6±5,0 (n=10)	25,8±3,7 (n=14)	0,028

Таблица 5. Сравнение абсолютных количеств CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеточных субпопуляций костного мозга больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга

Субпопуляции	Больные рабдомиосаркомой	Больные саркомой Юинга	p
CD3+CD57+	1,2±0,3 (n=7)	4,5±0,8 (n=13)	0,009
CD8+CD57+	0,8±0,3 (n=6)	3,4±0,6 (n=13)	0,014

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При количественной оценке Т-клеточных субпопуляций выявлено повышение процентного и абсолютного содержания CD3+CD57+ и CD8+CD57+ ЦТЛ у больных саркомой Юинга, что отражает выраженную клоновую пролиферацию этой группы клеток-эффекторов в ответ на распознавание опухолевых антигенов саркомы Юинга и может свидетельствовать о высокой иммуногенности данного вида опухоли. У больных рабдомиосаркомой не отмечены изменения относительного и абсолютного числа CD57+ ЦТЛ в сравнении с контрольными значениями. Полученные нами результаты свидетельствуют о различной иммуногенности опухолевых клеток саркомы Юинга и рабдомиосаркомы, о возможном угнетении Т-клеточного звена иммунитета при рабдомиосаркоме.

Обсуждение основного результата исследования

Детальная характеристика лимфоцитарных субпопуляций костного мозга при злокачественных заболеваниях у детей (например, при агрессивных саркомах) является в настоящее время актуальной задачей, решение которой может улучшить результаты лечения больных, в частности при использовании методов иммунотерапии. Сравнение количественных характеристик ЦТЛ костного мозга больных саркомами и пациентов, не имеющих злокачественных опухолей, позволит выявить степень угнетения или активации Т-клеточного звена иммунитета.

Среди современных литературных источников имеются отдельные работы, посвященные изучению интратуморальных лимфоцитов при солидных опухолях. Так, в исследованиях D. Cho и соавт. показана тесная связь лимфоцитов костного мозга и клеток костных и мягкотканых сарком [8]. В последние годы открыта важная роль TCR (T-cell receptor) $\gamma\delta$ -лимфоцитов, натуральных киллеров и CD3+CD57+ Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете [14]. Однако среди исследовательских работ мало источников, посвященных сравнительному анализу иммунокомпетентных клеток костного мозга здоровых детей и детей, больных солидными опухолями [7].

В настоящее время влияние экспрессии CD57-маркера на противоопухолевые реакции CD4+ Т-хелперов и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов

представляется неясным. Например, у больных раком головы и шеи была установлена прямая связь между развитием опухоли и экспансией Т-клеток поздних стадий дифференцировки, которые снизились до нормальных уровней после удаления опухоли независимо от CMV (*cytomegalovirus*) — статуса больного [15]. L. van den Hove и соавт. сообщили, что по сравнению со здоровыми донорами 42% больных гемобластозами до лечения имеют повышенную экспрессию CD57 на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах [16]. Избирательная экспансия CD57+ Т-клеток среди циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов неоднократно обнаруживалась у больных лимфомой Ходжкина [17] и хроническим лимфолейкозом [18]. Функциональный анализ показал, что эти CD4+ CD57+ Т-клетки проявляют типичный Th1 (T-helper) цитокиновый профиль при стимуляции TCR, но также сохраняют способность секретировать интерлейкин 2, что не является типичным для терминально дифференцированных CD57+ Т-клеток здоровых доноров [16]. Эти данные могут объяснить экспансию CD57+ Т-клеток в опухолевом микроокружении. Более того, цитотоксическая активность циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток осуществлялась почти исключительно CD57+ субпопуляцией. Но, несмотря на очевидное сохранение потенциальных эффекторных функций, эти CD57+ Т-клетки не способны ингибировать рост злокачественных клеток [6].

Однако некоторые исследования ясно показали, что CD8+CD28-CD57+ Т-клетки проявляют иммуносупрессивную активность, которая опосредуется выделением растворимого, кислото-, термо- и трипсинрезистентного гликопротеина с молекулярной массой 20–30 kDa, отличного от известных цитокинов [18]. Растворимый фактор, секретируемый в культуре CD8+CD57+ Т-клетками, полученными от пациентов после трансплантации костного мозга и ВИЧ-инфицированных, как было показано, ингибирует и поликлональную активацию, и цитотоксическую активность Т-клеток здоровых доноров [19]. Супернатанты от CD8+CD28-CD57+ Т-клеток больных множественной миеломой угнетали стимулированную митогеном или фитогемагглютинином пролиферацию Т-клеток здоровых доноров [19]. Подобный эффект наблюдался у больных СПИДом и у больных после трансплантации костного мозга, что наводит на мысль об увеличении иммуносупрессивной CD8+CD28-CD57+ Т-клеточной популяции и ее высокой активности при ряде патологических состояний [19].

В данной работе предпринята попытка оценить относительное и абсолютное содержание субпопуляций CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-клеток костного мозга больных мелкокруглоклеточными саркомами для выявления количественных изменений эффекторного звена иммунной системы, в частности числа ЦТЛ на конечной стадии дифференцировки. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о ряде изменений Т-клеточной субпопуляции лимфоцитов, вызванных воздействием пролиферирующей опухоли на центральный иммунорегуляторный орган — костный мозг. Так, у больных саркомой Юинга значимо выше процент CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т-лимфоцитов костного мозга по сравнению с результатами контрольной группы. Эти данные можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, значительной иммуногенностью саркомы Юинга и присутствием на антигенпрезентирующих клетках больного повышенного количества туморассоциированных пептидов в составе главного комплекса гистосовместимости. Как следствие эффективного распознавания опухолевых антигенов происходит клоновая пролиферация ЦТЛ. Во-вторых, повышением CD57-позитивных Т-лимфоцитов памяти/эффекторов, что является результатом хронической антигенной стимуляции, и накоплением антигенспецифичных олигоклональных Т-клеток на поздних стадиях дифференцировки. И, наконец, развитием резистентности CD57+ Т-клеток к апоптозу как одного из признаков клеточного старения [6]. Но абсолютные количества исследованных субпопуляций Т-лимфоцитов не отличались от контрольных значений, что можно объяснить подавлением лимфоцитарного роста опухолевыми клетками, в частности развитием опухолевой «контратаки» против ЦТЛ [20]. Можно также предположить наличие цитотоксического воздействия саркомных клеток на Т-клетки-эффекторы аналогично тем данным, которые опубликовали R. Wu и соавт. [21]. Исследователи выявили, что трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor β -1, TGF β 1), продуцируемый многими меланомами, останавливал дифференцировку и снижал цитотоксическую активность и CD27+CD57-, и CD27+CD57+ субпопуляций на стадии CD27+. Следовательно, TGF β 1 может быть ключевым супрессором дифференцировки ЦТЛ в опухолевом микроокружении при меланоме. Возможно, что другие факторы, синтезируемые клетками данной опухоли (простагландин E2, индолеамин-2,3-диоксигеназа, интерлейкин 10), или ингибирующий сигналинг через мембранный протеин программированной клеточной смерти-1 (programmed cell death-1, PD-1) также могут оказывать подобное воздействие.

Напротив, в костном мозге больных рабдомиосаркомой не отмечено повышения процентного, а также и абсолютного содержания ЦТЛ (CD3+CD57+ и CD8+CD57+ субпопуляций)

по сравнению с относительным и абсолютным содержанием этих клеток в костном мозге пациентов, не имеющих злокачественных опухолей, что может свидетельствовать о слабой иммуногенности данного нозологического вида саркомы и меньшей пролиферации ЦТЛ, отсутствию токсического воздействия клеток рабдомиосаркомы на Т-лимфоциты. Сравнение медиан абсолютных количеств CD3+CD57+ и CD8+CD57+ субпопуляций больных рабдомиосаркомой и контрольной группы не выявило ожидаемых различий (см. табл. 2, 3). Сравнение медиан процентного содержания CD3+CD57+ и CD8+CD57+ субпопуляций костного мозга между обеими группами больных также не выявило ожидаемых различий (см. табл. 2, 3). Но все же сравнение абсолютных количеств CD3+CD57+ и CD8+CD57+ субпопуляций костного мозга больных обеих групп показало, что в случае саркомы Юинга достоверно выше содержание обеих субпопуляций, что можно объяснить большей иммуногенностью клеток саркомы Юинга, более эффективной презентацией антигена и более выраженным пролиферативным ответом при данном виде мелкокруглоклеточной саркомы.

Ограничения исследования

Данную выборку пациентов можно считать репрезентативной, так как в ней представлены значимые признаки генеральной совокупности (пациенты разного пола и национальности, все возрастные группы детей). Данные, полученные при исследовании нашей выборки, можно экстраполировать на генеральную совокупность (больных мелкокруглоклеточными саркомами детского возраста), но с некоторыми ограничениями. Так, для выявления изменения абсолютного числа CD3+CD57+ и CD8+CD57+ ЦТЛ в костном мозге больных рабдомиосаркомой по сравнению с контролем необходимо исследовать большее количество пациентов. Аналогично сравнение процентов субпопуляций ЦТЛ (CD3+CD57+ и CD8+CD57+) между двумя нозологическими группами мелкокруглоклеточных сарком (рабдомиосаркома и саркома Юинга) также необходимо перепроверить на большем числе клинических примеров. Для решения вопроса о применимости полученных нами данных для всех больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга в Российской Федерации необходим углубленный анализ большей группы пациентов с учетом всех факторов прогноза заболевания (гистологический вариант и размер опухоли, ее первичная локализация, наличие регионарных и отдаленных метастазов, возраст пациента, местное распространение опухоли и инфильтрация соседних органов и тканей, ответ на химиолучевое лечение).

В ходе нашей работы была обеспечена точность фиксации данных на основании вторичных источников (историй болезни): данные полностью соответствовали задачам исследования

и являлись достоверными. Пропущенных данных, т.е. выбывших (утерянных из наблюдения) больных, отсутствия в миелограммах и иммунограммах части изучаемых параметров и т.п. не отмечено. Все пациенты прослежены от момента начала обследования и до начала лечения, что вполне достаточно для сбора данных, положенных в основу нашей работы. В последующем все пациенты наблюдались до возраста 18 лет (до момента перевода во взрослую клинику). С учетом медианы возраста среди пациентов 8,6 года, срок наблюдения составлял не менее 5 лет, что считается достаточным для оценки общей и событийной выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного нами комплексного морфологического и иммунологического (трехцветная проточная цитометрия) исследования у больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга установлено, что на этапе диагностики данные злокачественные заболевания характеризуются специфическими для каждой нозологической

формы изменениями количества костномозговых ЦТЛ на поздних стадиях дифференцировки. Наши результаты, возможно, позволят в будущих работах выявить их клиническое и прогностическое значение, лучше понять механизмы взаимодействия злокачественной неоплазии и иммунной системы пациента, будут способствовать разработке новых методов лечения мелкокруглоклеточных сарком, в частности программ иммунотерапии, и в целом — улучшению результатов лечения и общей выживаемости больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания (тема НИР «Субпопуляции лимфоцитов костного мозга при гемобластозах и солидных опухолях», 2012–2016 гг.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3226–3232. doi: 10.1200/Jco.2012.44.6476.
- Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):168–179. doi: 10.1200/Jco.2017.74.7402.
- Zhao ED, Xu HB, Wang L, et al. Bone marrow and the control of immunity. *Cell Mol Immunol.* 2012;9(1):11–19. doi: 10.1038/cmi.2011.47.
- Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 752 с. [Yarilin AA. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ).]
- Feuerer M, Beckhove P, Garbi N, et al. Bone marrow as a priming site for T-cell responses to blood-borne antigen. *Nat Med.* 2003;9(9):1151–1157. doi: 10.1038/nm914.
- Strioga M, Pasukoniene V, Characiejus D. CD8(+) CD28(-) and CD8(+) CD57(+) T cells and their role in health and disease. *Immunology.* 2011;134(1):17–32. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03470.x.
- Madhumathi DS, Premalata CS, Devi VL, et al. Bone marrow involvement at presentation in pediatric non-haematological small round cell tumours. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50(4):886–889.
- Cho D, Shook DR, Shimasaki N, et al. Cytotoxicity of activated natural killer cells against pediatric solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):3901–3909. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-10-0735.
- Fan Z, Yu P, Wang Y, et al. NK-cell activation by LIGT triggers tumour-specific CD8+ T-cell immunity to reject established tumours. *Blood.* 2006;107(4):1342–1351. doi: 10.1182/blood-2005-08-3485.
- Дейчман Г.И., Кашкина Л.М., Ключарева Т.Е., и др. Влияние клеток костного мозга, селезенки и перитонеального экссудата на метастазирование опухолевых клеток в легкие сибирских хомячков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1982. — Т.94. — №10 — С. 102–105. [Deichman GI, Kashkina LM, Klyuchareva TE, et al. Vliyanie kletok kostnogo mozga, selezenki i peritoneal'nogo eksudata na metastazirovanie opukholevykh kletok v legkie sibirskikh khomyachkov. *Biull Eksp Biol Med.* 1982;94(10):102–105. (In Russ).]
- Трапезников Н.Н., Тупицын Н.Н., Барышников А.Ю., и др. Иммунопатогенетические аспекты саркомы Юинга // *Вестник онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук.* — 1998. — Т.9. — №1 — С. 41–50. [Trapeznikov NN, Tupitsyn NN, Baryshnikov AY, et al. Immunopathogenic aspects of Ewing sarcoma. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 1998;9(1):41–50. (In Russ).]
- Yotnda P, Mintz P, Grigoriadou K, et al. Analysis of T-cell defects in the specific immune response against acute lymphoblastic leukemia cells. *Exp Hematol.* 1999;27(9):1375–1383. doi: 10.1016/S0301-472X(99)00083-1.
- Горбунова Т.В. Клиническое значение исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга при

- саркомах у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. [Gorbunova TV. *Klinicheskoe znachenie issledovaniya subpopulyatsii limfotsitov kostnogo mozga pri sarkomakh u detei.* [dissertation] Moscow; 2013. (In Russ).]
14. Caccamo N, Dieli F, Meraviglia S, et al. Gammadelta T cell modulation in anticancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010;10(1):27–36. doi: 10.2174/156800910790980188.
 15. Tsukishiro T, Donnenberg AD, Whiteside TL. Rapid turnover of the CD8(+)/CD28(-) T-cell subset of effector cells in the circulation of patients with head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2003;52(10):599–607. doi: 10.1007/s00262-003-0395-6.
 16. Van den Hove LE, Van Gool SW, Vandenberghe P, et al. CD57+/CD28- T cells in untreated hematological patients are expanded and display a Th1-type cytokine secretion profile, ex vivo cytolytic activity and enhanced tendency to apoptosis. *Leukemia.* 1998;12(10):1573–1582. doi: 10.1038/sj.leu.2401146.
 17. Atayar C, van den Berg A, Blokzijl T, et al. Hodgkin's lymphoma associated T-cells exhibit a transcription factor profile consistent with distinct lymphoid compartments. *J Clin Pathol.* 2007;60(10):1092–1097. doi: 10.1136/jcp.2006.044222.
 18. Serrano D, Monteiro J, Allen SL, et al. Clonal expansion within the CD4(+)/CD57(+) and CD8(+)/CD57(+) T cell subsets in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol.* 1997;158(3):1482–1489.
 19. Frassanito MA, Silvestris F, Cafforio P, Dammacco F. CD8(+)/CD57(+) cells and apoptosis suppress T-cell functions in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1998;100(3):469–477. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00589.x.
 20. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):907–920. doi: 10.1189/jlb.71.6.907.
 21. Wu RC, Hwu P, Radvanyi LG. New insights on the role of CD8(+)/CD57(+) T-cells in cancer. *Oncoimmunology.* 2012;1(6):954–956. doi: 10.4161/onci.20307.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колбацкая Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-45-60,

e-mail: helgaopk69@yandex.ru, **SPIN-код:** 2709-2488, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8493-9012>

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru, **SPIN-код:** 9740-368,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

Тулицын Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** nntca@yahoo.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1865

М.Ю. Яницкая^{1, 2}, И.А. Турабов^{1, 2}, Т.В. Турובה³¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация² Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, Архангельск, Российская Федерация³ Госпиталь Сен Сок Международного университета, Пномпень, Камбоджа

Оценка особенностей клинической симптоматики и диагностики инвагинации кишечника на фоне злокачественной опухоли у детей: результаты нерандомизированного ретроспективного контролируемого исследования

Тактика лечения инвагинации кишечника (ИК) у детей во многом определяется причиной ее формирования. Наиболее предпочтительна неоперативная дезинвагинация. У детей после 3 лет необоснованно часто выполняется операция, так как причиной ИК может быть злокачественная опухоль. **Цель исследования** — определить особенности клинической симптоматики и диагностики инвагинации кишечника на фоне злокачественной опухоли у детей. **Методы.** Выполнена ретроспективная сравнительная оценка причин, клинических проявлений и методов диагностики всех пролеченных инвагинаций ($n=373$) в Архангельской детской клинической больнице в 1981—2016 гг. Проанализированы 2 группы ИК — на фоне опухоли ($n=7$; 1-я группа) и обусловленных другими причинами (идиопатическая, мезаденит, дивертикул, послеоперационная) ($n=366$; 2-я группа). **Результаты.** В 1-й группе отмечено типичное сочетание признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта и значимой (8–12%) потери веса. Инвагинация на фоне опухоли встречалась редко (1,9%), и во всех случаях это были неходжкинские лимфомы у детей в возрасте старше 5 лет, в отличие от 2-й группы протекала хронически (1–3 мес), не рецидивировала, не проявлялась острой кишечной непроходимостью ($p<0,001$). Наиболее информативным методом диагностики являлось УЗИ, в том числе гидроэхоколонография, позволившая установить диагноз ИК и идентифицировать опухоль. Во 2-й группе клиническая картина с течением времени изменялась: триада характерных для ИК симптомов (боль в животе, кровь из прямой кишки, пальпируемый инвагинат) встретилась в 1/3 случаев, значимо чаще ($p=0,001$) заболевание проявлялось диадой симптомов (рвотой и болью), но всегда протекало остро. **Заключение.** Клиническое течение инвагинации у детей на фоне обычных причин кардинально отличается от ИК на фоне злокачественной опухоли, которая встречается редко (во всех проанализированных случаях — только у детей старше пяти лет), протекает хронически, с признаками заболеваний желудочно-кишечного тракта, потерей веса, не рецидивирует, отсутствуют симптомы острой кишечной непроходимости.

Ключевые слова: дети, инвагинация, лимфома, гидроэхоколонография.

(Для цитирования: Яницкая М.Ю., Турабов И.А., Турובה Т.В. Оценка особенностей клинической симптоматики и диагностики инвагинации кишечника на фоне злокачественной опухоли у детей: результаты нерандомизированного ретроспективного контролируемого исследования. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):41–50. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1865)

ОБОСНОВАНИЕ

Инвагинация кишечника (ИК) — самая частая форма приобретенной кишечной непроходимости у детей, составляет 70–80% всех ее видов в детском возрасте [1]. Причины ИК принято делить на функциональные, которые не требуют хирургического вмешательства и могут быть пролечены консервативно, и органические, когда, безусловно, показаны операция и резекция кишки. Органической причиной, так

называемой ведущей точкой (lead points), наиболее часто являются дивертикул, опухоль, полип. На сегодняшний день предпочтительна консервативная терапия инвагинации, которая успешна более чем в 90% случаев и приближается к абсолюту [2–4]. Однако опасность наличия органической причины, в частности опухоли, особенно у детей старшего возраста, в ряде случаев ограничивает хирургов в выполнении консервативного лечения ИК.

В детской онкологии одной из самых частых причин возникновения ИК являются неходжкинские лимфомы, локализующиеся в 33–45% случаев в брюшной полости с преимущественным поражением илеоцекального угла и формированием илеоцекальной инвагинации [5–7]. Клинические проявления ИК на фоне опухоли имеют свои особенности [8, 9]. Использование визуализационных методов для диагностики и лечения инвагинации, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография, расширили возможности понимания патогенеза формирования ИК и идентификации ее органической причины [10–14]. В последние годы все чаще используется гидростатическая дезинвагинация, когда в качестве контроля служит УЗИ, — метод гидроэзоколонографии (ГЭК) [15]

и дезинвагинация под УЗ-контролем [16, 17]. ГЭК — метод эзографического исследования толстой кишки с контрастированием ее просвета жидкостью, который позволяет видеть структуру тканей и, следовательно, диагностировать опухоль или полип в просвете кишки [18, 19].

Несмотря на широкое использование визуализационных методов, с одной стороны, остается проблема, связанная с поздней диагностикой злокачественной опухоли, осложненной формированием инвагинации. С другой стороны, необоснованно часто предпринимается хирургическое лечение ИК у детей старшего возраста из опасения, что причиной ее формирования служит опухоль.

Целью нашего исследования было определить особенности клинической симптоматики

Maria Yu. Yanitskaya^{1, 2}, Ivan A. Turabov^{1, 2}, Tatiana V. Turobova³

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

² Vyzhetsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

³ Sen Sok International University Hospital, Phnom Penh, Cambodia

Assessment of Clinical Symptomatology and Diagnostic Features of Intestinal Intussusception associated with Malignant Tumor in Children: Results of the Retrospective Non-randomized Controlled Study

Background. Treatment tactics for the intussusception (IS) in children is mainly defined the formation cause. Non operative IS treatment is most preferable. The surgery is often unreasonably performed in children over three years as the cause for IS occurrence can be a malignant tumor. **Objective.** Our aim was to define the features of clinical picture and diagnostics for IS associated with malignant tumors in children.

Methods. We conducted the retrospective comparative assessment of reasons, registered clinical manifestations, and applied diagnostic methods in IS cases ($n=373$) at Arkhangelsk children's clinical hospital in 1981–2016. Two groups were analyzed: the first group ($n=7$) enrolled patients with IS caused by malignant tumor, the second one ($n=366$) — patients with IS caused by other reasons (idiopathic, mesenteric nodes hyperplasia, diverticulum, postoperative). **Results.** The typical combination was detected in the first group: symptoms of gastrointestinal tract (GIT) diseases and significant (8–12%) weight loss. In the first group, IS associated with tumor was observed in a few cases (1.9%), proceeded chronically (1–3 months), relapses did not occur, acute intestinal obstructions ($p<0.001$) were not registered; all the patients over five years were diagnosed with non-Hodgkin lymphomas if compare with the second group. The most informative diagnostic method was ultrasound imaging including hydrocolonic sonography which allowed IS diagnosing and tumor identification. In the second group, the clinical picture changed eventually: «triad» of symptoms typical for IS (abdominal colic pain, blood from rectum, abdominal mass) was registered in 1/3 of cases, significantly more often ($p=0.001$) the disease was demonstrated by «dyad» of symptoms (vomiting and abdominal colic pain) but always progressed to the acute form. **Conclusion.** The IS clinical course in children following its usual pattern significantly differs from the clinical picture associated with the tumor (though it occurs rarely, commonly in children over five years): the disease proceeds chronically with symptoms of GIT diseases and significant weight loss, relapses did not occur, no symptoms of acute intestinal obstruction are registered.

Key words: children, intussusception, lymphoma, hydrocolonic sonography.

(For citation: Yanitskaya Maria Yu., Turabov Ivan A., Turobova Tatiana V. Assessment of Clinical Symptomatology and Diagnostic Features of Intestinal Intussusception associated with Malignant Tumor in Children: Results of the Retrospective Non-randomized Controlled Study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):41–50. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1865)

и диагностики инвагинации кишечника на фоне злокачественной опухоли у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено контролируемое нерандомизированное ретроспективное исследование клинических проявлений ИК в зависимости от ее причин.

Выделено две группы пациентов:

- 1-я группа: пациенты с ИК, причиной формирования которой явилась злокачественная опухоль;
- 2-я группа: все пациенты с ИК на фоне различных причин, но не опухоли.

Сравнивали частоту, возрастные аспекты и клинические особенности инвагинации в этих группах, определяли критерии диагностики инвагинации на фоне опухоли.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Все пациенты с ИК, пролеченные в исследуемый период.

Критерии исключения

- Пациенты, поступившие с подозрением на ИК, которая не подтверждена данными обследования или операции;
- пациенты с тонкокишечной транзиторной инвагинацией.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск).

Описание медицинского вмешательства

Период извлечения данных — с января 1981 по декабрь 2016 г.

В изучаемом временном интервале в клинике изменялись подходы к диагностике и методам лечения ИК. В связи с этими изменениями выделены 3 периода.

1-й период (1981–1994 гг.): диагноз ИК устанавливался по клиническим проявлениям, осмотру живота в медикаментозном сне, обзорной рентгенографии брюшной полости, пневмоирригоскопии. Использовались два метода лечения — неоперативная дезинвагинация методом пневмоирригоскопии и открытая операция (лапаротомия). Показаниями к неоперативной дезинвагинации являлись давность заболевания до 12 ч, отсутствие клинических проявлений перитонита, возраст пациентов до 1 года (считалось, что у детей старше 1 года ИК чаще формируется на фоне органической причины). В остальных случаях и при безуспешной дезинвагинации методом пневмоирригоскопии проводилась лапаротомия. При сомнениях в жизнеспособности кишки по визуальной оценке выполнялась резекция измененного участка органа с наложением анастомоза.

2-й период (1995–2004 гг.): для диагностики ИК использовали УЗИ с оценкой кровоснабжения кишки методом цветового доплеровского картирования. В сомнительных случаях выполнялась ГЭК для лучшего контрастирования кишки и идентификации инвагината. В тактике оперативного лечения начали выполнять лапароскопию. Показания к оперативному лечению ИК (лапароскопии и лапаротомии) не изменились.

3-й период (с 2005 г.): начали применять неоперативную дезинвагинацию методом ГЭК, использована собственная методика [18].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Возможность ранней диагностики инвагинации на фоне злокачественной опухоли с учетом клинической картины и различных методов диагностики, особенностей клинического течения ИК на фоне опухоли в отличие от других причин инвагинации. Определены возможности УЗИ и ГЭК в идентификации причины формирования инвагинации.

Дополнительные исходы исследования

Изучены особенности клинической картины ИК, причиной формирования которой явилась любая причина, но не опухоль.

Анализ в подгруппах

Во 2-й группе пациентов выделена подгруппа больных, пролеченных в 1981–2011 гг. В данной подгруппе исключены все дети с ИК на фоне онкологической патологии. С целью более детального понимания клинических симптомов инвагинации на фоне любых причин, кроме опухоли, изучены возрастные аспекты, клинические проявления, особенности клинического течения ИК на фоне неопухолевых причин в зависимости от изменяющихся подходов диагностики и методов лечения.

В основе клинического диагноза лежала оценка классической триады характерных для ИК симптомов: приступообразные периодические боли в животе, выделение крови из прямой кишки, пальпация инвагината в брюшной полости. Проведен анализ частоты выявления различных клинических симптомов, а также наличия характерной для инвагинации триады симптомов в связи с давностью заболевания и возрастом пациентов. В связи с тем, что во многих случаях наблюдалось сочетание рвоты и приступообразных болей, была проанализирована частота диады симптомов по отдельным периодам.

Методы регистрации исходов

Причина инвагинации устанавливалась по клиническим проявлениям (записи лечащих врачей в медицинских картах пациентов), результатам различных методов обследования, операции, данным

гистологического исследования резецированной кишки, опухоли и/или лимфатических узлов.

Этическая экспертиза

Исследование и использование метода гидроэзоколонографии для обследования толстой кишки одобрено Этическим комитетом Северного государственного медицинского университета № 07/09 от 07.10.2009 г., акт внедрения ГЭК в практику Архангельской областной детской клинической больницы от 1998 г.

Этический комитет не получил заключения на проведение настоящего исследования ввиду его ретроспективного характера.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Математическая обработка данных проведена с использованием статистических компьютерных программ Excel MX 2002, EpiInfo, EpiTable и SPSS 17,0 for Windows. Данные представлены в виде абсолютной и относительной частоты, а также 95% доверительного интервала (ДИ) для

пропорций. Критерий хи-квадрат Пирсона применяли для изучения взаимосвязи между двумя независимыми категориальными (или номинальными) переменными. Если таблица сопряженности имела 4 поля, и ожидаемое число наблюдений при справедливой нулевой гипотезе было менее 5, сравнение проводили с помощью точного критерия Фишера. При условии нормального распределения признака для изучения двух независимых выборок применяли Т-критерий Стьюдента, в рамках ненормального распределения — критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости для оценки справедливости нулевой гипотезы (p) составил менее 0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За исследуемый период пролечено 358 детей, из них при соотношении 1:2 девочек было 117 (32,7%), мальчиков — 241 (67,3%), у которых с учетом рецидивов диагностированы 373 инвагинации. Возраст манифестации заболевания — от 1,5 до 168 мес.

Распределение участников исследования в группах и подгруппах представлено в табл. 1, распределение причин ИК — в табл. 2.

Таблица 1. Число участников исследования и эпизодов инвагинации с учетом рецидивов в группах и подгруппах

Всего: число пациентов (n) — 358 (число инвагинаций с учетом рецидивов — 373)	
Группы (1981–2016 гг.)	Число пациентов, n (число инвагинаций с учетом рецидивов, n)
1-я группа (причина ИК — опухоль)	7 (7)
2-я группа (другие причины ИК) Подгруппы (1981–2011 гг.)	351 (366)
• 1-й период (1981–1994)	264 (270)
• 2-й период (1995–2004)	115 (117)
• 3-й период (2004–2011)	60 (61)
	89 (92)

Примечание. ИК — инвагинация кишечника.

Таблица 2. Доля детей с различными причинами формирования инвагинации, $n=358$

Причина	n (%)	95% ДИ
На фоне мезаденита	193 (53,9)	48,7–59,0
Дискинезия ЖКТ	127 (35,5)	30,7–40,6
Дивертикул	20 (5,60)	3,65–8,47
Злокачественная опухоль	7 (1,96)	0,95–3,98
Гастроэнтерит	6 (1,68)	0,77–3,61
Геморрагический васкулит	2 (0,56)	0,15–2,01
Послеоперационная	2 (0,56)	0,15–2,01
Полип	1 (0,28)	0,05–1,57
Всего	358 (100)	-

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Основные результаты исследования

1-я группа. ИК на фоне онкологических заболеваний наблюдалась в 9 случаях, однако опухоль как причина формирования инвагината отмечена у 7 пациентов, при этом возраст детей соответствовал ≥ 5 годам. Инвагинации, причиной формирования которых была злокачественная опухоль, имели хроническое течение с длительностью симптомов от 1 до 3 мес (табл. 3).

При формировании инвагината вследствие обычных причин (пациенты 3 и 4), хоть и редких, таких как послеоперационная или дивертикул Меккеля, заболевание проявлялось остро (эти пациенты отнесены во 2-ю группу).

Изучение особенностей и клинических проявлений каждого случая хронической инваги-

нации на фоне опухоли (табл. 4) выявило, что заболевание протекало под масками других патологий, чаще гастрита и гастроэнтерита. Наиболее типичное сочетание патологических симптомов (в 100% случаев) — со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, вздутие живота, жидкий стул, задержки стула) и значимое снижение массы тела (от 8 до 12%) за короткий период времени (1–3 мес). Не отмечено ни одного случая клинического течения по типу острой кишечной непроходимости или рецидивирующей инвагинации.

В случаях, когда операция выполнялась экстренно, объем ее не был соответствующим (пациент 2), или диагноз не был установлен на операции (пациент 6).

Таблица 3. Особенности клинического течения инвагинации в зависимости от причины у детей с онкологической патологией

№	Возраст, лет	Год	Диагноз	Тип внедрения	Причина инвагинации	Клиническое течение
1	5	1985	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
2	9	1985	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
3	4	1990	СМТ	Сложная тонкокишечная	После операции	Острое
4	3	1990	СМТ	ИЦК	Дивертикул Меккеля	Острое
5	14	1992	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
6	12	1994	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
7	9	2007	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
8	12	2013	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое
9	6	2016	НХЛ	ИЦК	Опухоль	Хроническое

Примечание. НХЛ — неходжкинская лимфома, ИЦК — илеоцекальная инвагинация, СМТ — саркома малого таза.

Таблица 4. Особенности клинического течения инвагинации у детей на фоне опухоли

№	Длительность симптомов	Симптомы	Диагнозы	Обследования	Срочность и вид операции
1	3 мес	Боли в животе, периодическая рвота, плохой сон, жидкий стул, потеря веса 3 кг	Кишечная инфекция, патология кишечника	Обзорная рентгенография, ректороманоскопия, рентген желудка с барием, ирригография, лапароскопия	Плановая резекция кишки с опухолью, анастомоз
2	2 мес	Боли в животе, периодическая рвота, жидкий стул, потеря веса 5 кг	Аппендикулярный инфильтрат	Попытка аппендэктомии в районной больнице, аппендикс не удален, внутривенная урография на фоне ретропневмоперитонеума	Релапаротомия, резекция кишки с инвагинатом, анастомоз
3	2 мес	Боли, чувство тяжести в животе, рвота иногда, отрыжка с каловым запахом, потеря веса 10 кг	Атрофический гастрит, патология кишечника	Обзорная рентгенография, ректороманоскопия, ирригография	Плановая резекция кишки с инвагинатом, анастомоз
4	1 мес	Боли в животе, снижение аппетита, сухость и горечь во рту	Острый пиелонефрит, хронический гастрит со сниженной секрецией	Обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование, ирригография, лапароскопия	Плановая резекция кишки с инвагинатом, анастомоз

Таблица 4. Особенности клинического течения инвагинации у детей на фоне опухоли (Окончание)

№	Длительность симптомов	Симптомы	Диагнозы	Обследования	Срочность и вид операции
5	3 мес	Периодические боли в животе, снижение аппетита, иногда рвота, потеря веса 8 кг	Гастрит	Обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование, ирригография	Плановая резекция кишки с инвагинатом, анастомоз. Резекция метастазов в правой и левой доле печени
6	1 мес	Боли в животе, периодическая рвота, жидкий стул, задержки стула, вздутие живота, потеря веса 7 кг	Гастрит, энтероколит	Обзорная рентгенография брюшной полости	Экстренная резекция кишки с инвагинатом, анастомоз. Опухоль на операции не выявлена (не вскрыт просвет кишки)
7	2 мес	Боли в животе, задержки стула, вздутие живота, жидкий стул, потеря веса 2 кг	Энтероколит	Обзорная рентгенография брюшной полости, ультразвуковое исследование, компьютерная томограмма	Плановая резекция кишки с инвагинатом, анастомоз

В ситуациях, когда при обращении к хирургу выполнено УЗИ брюшной полости в связи с абдоминальным болевым синдромом, факт инвагинации на фоне опухоли был подтвержден (пациенты 4, 5, 7), в структуре инвагината отчетливо определялась опухоль, можно было оценить положение инвагината в просвете толстой кишки, размеры опухоли, особенности ее кровоснабжения, соседние органы. Детальной оценке новообразования помогало использование ГЭК (рис. 1).

Обзорная рентгенография брюшной полости, ректороманоскопия, рентгенография желудка с барием, лапароскопия давали мало полезных данных о размерах опухоли и метастазах, так как отсутствовала информация о структуре тканей и особенностях кровотока. Ирригография позволяла определить локализацию головки инвагината и его размеры, но не давала информации о структуре инвагината и, следовательно, возможности убедительно идентифицировать опухоль (рис. 2).

2-я группа. При формировании инвагинации на фоне любых причин, но не опухоли, заболевание имело острое течение в 100% случаев. Максимальное время с момента заболевания до начала лечения составило 125 ч, с давностью заболевания до одних суток в стационар поступило 72,6% пациентов. При поздней диагностике (более 24 ч) быстро прогрессировали явления кишечной непроходимости, в запущенных ситуациях — с развитием перитонита.

Дополнительные результаты исследования в подгруппах

Применение УЗИ позволило диагностировать инвагинацию в 100% случаев. Можно было оценить кровоток в брыжейке кишки, образующей инвагинат. С введением УЗИ в протоколы диагностики инвагинации было отмечено, что между цилиндрами инвагината довольно часто выявлялись увеличенные лимфатические узлы, количество и размеры которых не зависели от давности заболевания. При формировании ИК на фоне

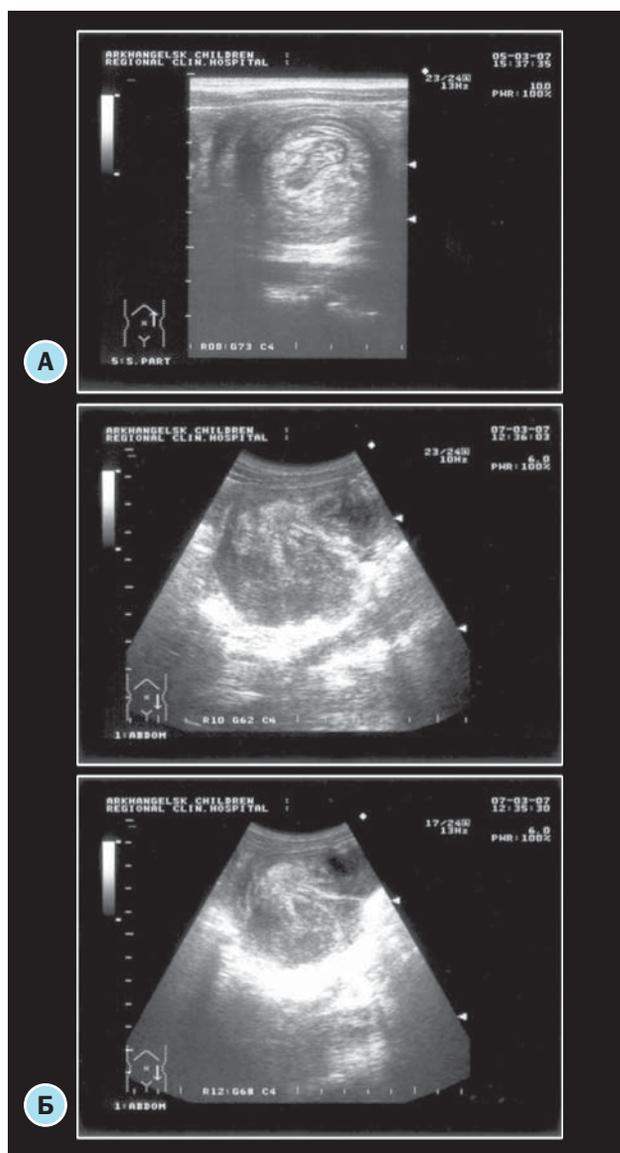


Рис. 1. Гидроэзоколонография: детальная оценка новообразования

Примечание. А — инвагинат в проекции поперечной ободочной кишки; Б (две эхограммы в различных срезах) — опухоль в структуре инвагината, которую более отчетливо видно при заполнении кишки жидкостью.



Рис. 2. Ирригография: илеоцекальная инвагинация на фоне опухоли подвздошной кишки

Примечание. Инвагинат в области поперечной ободочной кишки.

дивертикула, вовлечении аппендикса в структуре инвагината можно было визуализировать дополнительные включения (рис. 3).

В разные периоды выявлено, что статистически достоверно увеличилась доля мезаденита, на фоне которого развилась инвагинация во втором и третьем периодах по сравнению с первым,



Рис. 3. Эхограмма инвагината в продольном срезе у пациента 7 мес с давностью заболевания 8 ч

Примечание. В структуре инвагината обнаружено дополнительное образование — аппендикс.

и снизилась доля инвагинаций с неясной причиной ($p < 0,001$). Частота дивертикула как причины ИК оставалась одинаковой во всех периодах ($p = 0,124$). Дивертикул встречался с одинаковой частотой у детей до 1 года и старше 1 года.

Приступообразные периодические боли отмечались у абсолютного большинства пациентов во всех периодах. Выделение крови из прямой кишки и пальпация инвагината статистически достоверно чаще встречались в первом периоде. Вторым по частоте симптомом ИК была рвота. Типичная триада симптомов выявлялась статистически значимо реже во втором и третьем периодах по сравнению с первым. Гораздо чаще в указанные периоды фиксировалось сочетание двух (диада) симптомов — приступообразные периодические боли в животе и рвота (табл. 5). В табл. 6 показан сравнительный анализ клинических особенностей ИК в группах.

Таблица 5. Частота типичных для инвагинации кишечника симптомов у детей в разные периоды наблюдения, % (95%ДИ)

Симптомы	Период наблюдения			p
	Первый n=114	Второй n=61	Третий n=84	
Кровь из прямой кишки	80,7 (72,5–86,9)	54,1 (41,7–66,0)	44,0 (33,9–54,7)	(1) <0,001 (2) <0,001 (3) 0,232
Пальпация инвагината	90,4 (83,5–94,5)	68,9 (56,4–79,1)	66,7 (56,0–75,8)	(1) <0,001 (2) <0,001 (3) 0,781
Периодические боли в животе	96,5 (91,3–98,6)	98,4 (91,3–99,7)	79,4 (86,8–97,4)	(1) 0,817 (2) 0,631 (3) 0,387
Рвота	75,4 (66,8–82,4)	85,2 (74,3–92,0)	60,7 (50,0–70,5)	(1) 0,130 (2) 0,027 (3) 0,001
Триада симптомов	71,1 (62,1–78,6)	32,8 (22,3–45,3)	34,5 (25,2–45,2)	(1) <0,001 (2) <0,001 (3) 0,827
Диада симптомов	75,4 (66,8–82,4)	85,2 (74,3–92,0)	60,7 (50,0–70,5)	(1) 0,130 (2) 0,027 (3) 0,001

Примечание. Значение p рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; критический уровень значимости при попарном сравнении — $p < 0,017$, где различия рассматривались между 1-м и 2-м (1), 1-м и 3-м (2), 2-м и 3-м (3) периодами.

Таблица 6. Клинические особенности формирования инвагинации в группах

Переменные	Причина, абс.ч., %		p
	1-я группа (n=7) Опухоль	2-я группа (n=366) Другое	
Течение заболевания: • острое • хроническое	0 7–100,0	366–100,0 0	<0,001
Потеря веса: • да • нет	7–100,0 0	0 366–100,0	<0,001
Непроходимость: • да • нет	0 7–100,0	366–100,0 0	<0,001
Возраст (в мес), Me (Q1–Q3)	108 (74–144)	10 (7–24)	<0,001

Примечание. Значение p рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Нежелательные явления

Ни в одном случае не отмечено осложнений гидроэзоколонографии как метода диагностики и лечения инвагинации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Инвагинация, причиной которой явилась опухоль, имела клинические признаки (хроническое течение, патологические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, потеря массы тела, отсутствие признаков острой кишечной непроходимости), которые кардинально отличались от ивагинаций на фоне других причин. УЗИ брюшной полости в сочетании с ГЭК идентифицировали опухоль в структуре инвагината во всех случаях, когда использовались.

Обсуждение основного результата исследования

С началом использования УЗИ для диагностики и ГЭК для лечения инвагинации органическая причина предполагалась до операции. Опухоль или полипы диагностированы до операции во всех случаях.

Симптомы ИК на фоне причин, не связанных с опухолью, с течением времени менялись, возраст детей увеличивался, что согласуется с данными других авторов [4]. Однако, независимо от этиологии ИК на фоне обычных причин во всех случаях протекала остро. Дивертикул или полип относятся к органической причине формирования инвагинации и всегда требуют хирургического лечения и резекции кишки, как, например, и опухоль. С другой стороны, дивертикул при отсутствии признаков перитонита не во всех случаях является поводом отказа от консервативного лечения ИК, так как после неоперативной дезинвагинации возможны другие обследования с целью уточнения причины непроходимости и при необходимости — выполнение планового хирургического вмешательства [20].

Инвагинация на фоне опухоли должна быть пролечена хирургическим методом в любом случае. В этой ситуации клиницисту следует опираться на тот аспект, что клинические проявления при опухолевой этиологии ИК диаметрально отличаются от типичных причин острой инвагинации, в том числе и в случае дивертикула. Характерными особенностями ИК на фоне опухоли кишки явились такие факторы, как редкость, всегда хроническое течение с признаками опухолевой интоксикации, значимая потеря веса за короткий период в сочетании с явными патологическими нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом отсутствовали признаки острой кишечной непроходимости, и ни в одном случае ИК на фоне злокачественной опухоли не была рецидивирующей. Тот факт, что в начале заболевания неходжкинские лимфомы скрываются под «масками» различных соматических, инфекционных либо хирургических болезней, а подозрение на опухолевый процесс возникает лишь при достижении опухолевыми узлами достаточно больших размеров или при быстром нарушении функций органов и систем, отмечен и другими исследователями [6, 8]. Нетипичные проявления часто приводят к поздней диагностике онкологического заболевания [6, 8].

Анализ использования различных методов диагностики и лечения ИК по периодам показал преимущества дезинвагинации методом ГЭК, которые заключались в том, что врач видит просвет кишки и структуру ее стенки. Данное знание способствует выявлению опухолевой и других причин инвагинации [20]. Патологические включения в структуре инвагината возможно было оценить еще до заполнения толстой кишки жидкостью. Следовательно, до начала лечения можно предположить причину ИК и выбрать наиболее оптимальную тактику лечения. Операция, выполненная по экстренным показаниям, не гарантирует идентификации опухоли как причины инвагинации, что показало и наше исследование, и данные других авторов [8].

Опасения хирургов, что у детей старше 1 года органическая причина, в том числе и опухоль,

встречается чаще, заставляет необоснованно применять оперативное вмешательство в тех случаях, когда возможно ограничиться только консервативным лечением. С другой стороны, показано, что у ряда пациентов с длительным течением симптомов хронической инвагинации и признаками опухолевой интоксикации использование эндоскопических, специальных рентгенологических обследований, в том числе и операции, не помогает в определении причины заболевания [8]. В то же время обзорная эхография брюшной полости, иногда дополненная ГЭК, позволила выявить инвагинат в 100% случаев [3]. ГЭК — единственный метод, который визуализирует структуру стенки кишки, ее просвет и функцию в режиме реального времени. Изучение структуры инвагината исключает или подтверждает опухолевый компонент.

Ограничения исследования

Фактором, ограничивающим использование ГЭК для диагностики ИК на фоне опухоли, является отсутствие компетентного специалиста ультразвуковой диагностики. Кроме того, ограничением является ретроспективный характер исследования и незапланированный изначально объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое течение инвагинации у детей на фоне обычных причин (дискинезия желудочно-кишечного тракта, мезаденит, дивертикул, послеоперационная) кардинально отличается от клинической картины ИК при злокачественной опухоли. Инвагинация на фоне неходжкинских лимфом имеет хроническое течение с признаками заболеваний желудочно-кишечного тракта и потерей веса, не характеризуется острой кишечной непроходимостью и рецидивирующим течением. Возраст пациентов — старше 5 лет. Наиболее информативным методом диагностики в экстренной ситуации является УЗИ с выполнением ГЭК, что позволяет установить диагноз ИК и идентифицировать опухоль. Операция при хронической инвагинации на фоне опухоли не является экстренной.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Детская хирургия. Национальное руководство* / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 392. [Detskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. p. 392. (In Russ).]
2. Беляев М.К. Оптимизация лечебного алгоритма при инвагинации кишечника у детей // *Детская хирургия*. — 2012. — №6 — С. 8–11. [Belyaev MK. Optimization of the therapeutic algorithm for the treatment of intestinal invagination in the children. *Pediatric surgery*. 2012;(6):8–11. (In Russ).]
3. Яницкая М.Ю., Харьковская О.А. Статистическое обоснование выбора методов подтверждения диагноза и лечения инвагинации кишечника у детей // *Хирург*. — 2013. — №6 — С. 67–73. [Yanitskaya MYu, Kharkovskaya OA. Statistical rationale for the choice of methods to confirm the diagnosis and treatment of intussusception in children. *Khirurg*. 2013;(6):67–73. (In Russ).]
4. Huppertz HJ, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):S22–S29. doi: 10.1097/01.inf.0000197713.32880.46.
5. Полянский М.А. *Неходжкинская лимфома илеоцекального отдела кишечника у детей (клиника и лечение)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1999. — 20 с. [Polyanskii MA. *Nekhodzhkinskaya limfoma ileotsekal'nogo otdela kishechnika u detei (klinika i lechenie)*. [dissertation abstract] Moscow; 1999. 20 p. (In Russ).]
6. Пунанов Ю.А. *Сравнительная оценка неходжкинских лимфом и болезни Ходжкина у детей (клинические особенности, прогнозирование течения, тактика лечения)*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2003. — 236 с. [Punanov YuA. *Sravnitel'naya otsenka nekhodzhkinskih limfom i bolezni Hodzhkina u detei (klinicheskie osobennosti, prognozirovanie techeniya, taktika lecheniya)*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2003. 236 p. (In Russ).]
7. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей, подростков и взрослых молодого возраста // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2006. — Т.5. — №3 — С. 3–8. [Samochatova EV. Non-Hodgkin's lymphomas in children, adolescents, and young adults (review of proceedings of the 11nd International Workshop, New York, May, 2006). *Pediatric haematology/oncology and immunopathology*. 2006;5(3):3–8. (In Russ).]
8. Морозова О.В. *Неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта и лимфатических узлов брюшной полости у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2003. — 48 с. [Morozova OV. *Nekhodzhkinskie limfomy zheludochno-kishechnogo trakta i limfaticheskikh uzlov bryushnoi polosti u detei*. [dissertation abstract]. Moscow; 2003. 48 p. (In Russ).]
9. Туробова Т.В., Турабов И.А. Непроходимость кишечника при злокачественных опухолях // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2009. — Т.13. — №1 — С. 51–52. [Turobova TV,

- Turabov IA. Neprokhodimost' kischechnika pri zlo-kachestvennykh opukholyakh. *Medical news of North Caucasus*. 2006;13(1):51–52. (In Russ.)
10. Беляева О.А., Розинов В.М., Коновалов А.К., и др. Значение эхографии в обосновании лечебной тактики у детей с кишечной инвагинацией // *Детская хирургия*. — 2010. — №1 — С. 10–14. [Belyaeva OA, Rozinov VM, Konovalov AK, et al. Znachenie ekhografii v obosnovanii lechebnoi taktiki u detei s kischechnoi invaginatsiei. *Pediatric surgery*. 2010;(1):10–14. (In Russ).]
 11. Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. *Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике: руководство для врачей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 832 с. [Vasil'ev AYu, Ol'khova EB. *Ul'trazvukovaya diagnostika v neotlozhnoi detskoj praktike: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 832 p. (In Russ).]
 12. Cochran AA, Higgins GL, Strout TD. Intussusception in traditional pediatric, nontraditional pediatric, and adult patients. *Am J Emerg Med*. 2011;29(5):523–527. doi: 10.1016/j.ajem.2009.11.023.
 13. Gollub MJ. Colonic intussusception: clinical and radiographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(5):580–585. doi: 10.2214/AJR.10.5112.
 14. Ko SF, Tiao MM, Hsieh CS, et al. Pediatric small bowel intussusception disease: feasibility of screening for surgery with early computed tomographic evaluation. *Surgery*. 2010;147(4):521–528. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.031.
 15. Яницкая М.Ю., Голованов Я.С. Расправление инвагинации кишечника у детей методом гидроэхоколонографии // *Детская хирургия*. — 2013. — №1 — С. 28–30. [Yanitskaya MYu, Golovanov YaS. Straightening of intestinal invagination in children by direct hydroechocolonography. *Pediatric surgery*. 2013;(1):28–30. (In Russ).]
 16. Григович И.Н., Пяттоев Ю.Г., Савчук О.Б., и др. Гидростатическая дезинвагинация под контролем сонографии // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2009. — Т.13. — №1 — С. 36. [Grigovich IN. Hidrostaticheskaya dezinvagination under control of a sonografiya. *Medical news of North Caucasus*. 2009;13(1):36. (In Russ).]
 17. Krishnakumar, Hameed S, Umamaheshwari. Ultrasound guided hydrostatic reduction in the management of intussusceptions. *Indian J Pediatr*. 2006;73(3):217–220. doi: 10.1007/bf02825484.
 18. Яницкая М.Ю., Кудрявцев В.А., Сапожников В.Г., и др. Эхографическое исследование полых органов желудочно-кишечного тракта при хирургической патологии у детей. *Гидроэхоколонография*. — Архангельск: Изд-во СГМУ; 2013. — 126 с. [Yanitskaya MYu, Kudryavtsev VA, Sapozhnikov VG, et al. *Ekhograficheskoe issledovanie polykh organov zheludochno-kischechnogo trakta pri khirurgicheskoj patologii u detei*. *Gidroekhokolonografiya*. Arkhangelsk: Izd-vo SGMU; 2013. 126 p. (In Russ).]
 19. Alamdaran A, Kianifar HR, Adelhah A. Diagnosis of colorectal polyps by hydrocolonic sonography in children with rectal bleeding. *Iran J Radiol*. 2006;3(4):235–239.
 20. Navarro OM, Daneman A, Chae A. Intussusception: the use of delayed, repeated reduction attempts and the management intussusceptions due to pathologic lead points in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(5):1169–1176. doi: 10.2214/ajr.182.5.1821169.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Яницкая Мария Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский хирург Министерства здравоохранения Архангельской области

Адрес: 163002, Архангельск, пр-т Обводный Канал, д. 7, к. 3, **e-mail:** medmaria@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2971-1928>, **SPIN-код:** 4185-7287

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

Адрес: 163000, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51, **e-mail:** turaiivan@yandex.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4047-406x>, **SPIN-код:** 1787-2363

Турובהа Татьяна Владимировна, заведующая онкологическим отделением Госпиталя Сен Сок Международного университета г. Пномпеня (Камбоджа)

Адрес: 12151, Королевство Камбоджа, г. Пномпень, Камко-сити, д. А-106, кв. 104,

тел.: +855 (17) 666-939, **e-mail:** ttatvl1973@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8485-473X>

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866

Т.Л. Ушакова^{1, 2}, И.А. Трофимов¹, О.В. Горовцова¹, А.А. Яровой³,
С.В. Саакян⁴, И.А. Летягин¹, Н.В. Матинян¹, А.В. Кукушкин¹, Л.А. Мартынов¹,
И.В. Погребняков¹, О.А. Иванова⁴, Ю.А. Серов¹, В.А. Яровая³, И.В. Глеков^{1, 2},
Э.Р. Виршке¹, Б.И. Долгушин¹, В.Г. Поляков^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
им. академика С.Н. Фёдорова, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование

51

Ретинобластома (РБ) является жизнеугрожающим онкологическим заболеванием детского возраста. Прорыв в лечении детей с РБ связан с совершенствованием консервативного лечения, предполагаемого по крайней мере на одном из двух пораженных опухолью глаз при двусторонней РБ, а именно химиотерапии как системной, так и локальной (селективная интраартериальная и интравитреальная) в большинстве случаев в сочетании с лазеро-, крио- или брахитерапией. Освоение таких методик, как локальная химиотерапия, направлено на сохранение зрительных функций, уменьшение числа энуклеаций и необходимости наружного облучения. Успех излечения больных с РБ тесно связан с междисциплинарным подходом к диагностике и лечению, а также с последующей долгосрочной специализированной диспансеризацией. **Цель исследования** — поиск возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии. **Методы.** В исследование с сентября 2012 по январь 2016 г. были включены 45 пациентов (18 с двусторонней и 27 с односторонней РБ, всего 63 пораженных глаза), у которых хотя бы в одном глазу было зарегистрировано интраокулярное распространение опухоли, соответствующее группе С или D. Пациенты с признаками, характерными для данных групп согласно международной классификации ABC, имеют относительно удовлетворительный прогноз для органосохраняющего лечения. Первичной энуклеации худшего глаза группы E подверглись 4 (22,2%) из 18 детей с двусторонней РБ; 49 (77,8%) из 63 пораженных глаз имели характерные признаки для групп С и D. В данном исследовании ни один пациент не получал локальную химиотерапию первично, а только последовательно после системной химиотерапии. Селективная интраартериальная химиотерапия была применена 41 больному на 45 глазах, среднее число курсов — 2, интравитреальная химиотерапия — 32 больным на 34 глазах, среднее число курсов — 2. Локальная офтальмологическая и локальная химиотерапия (селективная интраартериальная и интравитреальная) стали основными методами в лечении прогрессирующего (новые очаги на сетчатке) [в 8 (16,3%) из 49 глаз с опухолями групп С (n=1) и D (n=7)] и рецидивирующего (новые очаги на сетчатке и новые очаги на сетчатке + в стекловидном теле) [в 14 (28,6%) из 49 глаз с опухолями групп С (n=5) и D (n=6) и D (n=3) соответственно] заболевания, а также на стадии стабилизации болезни [в 23 (46,9%) из 49 глаз]. Следует отметить, что при неудаче лечения (стабилизации, прогрессии или рецидиве заболевания) в 2 случаях пришлось прибегнуть ко второй линии системной химиотерапии, в 2 — к дистанционной лучевой терапии, в 1 — к гамма-ножу. **Результаты.** Сохранены благодаря только комбинированной химиотерапии 10/49 (20,4%) глаз. Для 45 пациентов безрецидивная выживаемость составила 56,1±8,9% (со средним периодом наблюдения 26,9±2,5 мес). Погиб от лейкемии 1 (2,2%) больной из 45; 44 (97,8%) пациента живы без метастазов со средним периодом наблюдения 20 (от 3 до 43) мес. Сохранены 14/15 (93,3%) глаз с РБ группы С и 31/34 (91,2%) — группы D. **Заключение.** Использование второй линии химиотерапии, дистанционной лучевой терапии и гамма-ножа при органосохраняющем лечении следует расценивать как неудачу первичного лечения. Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии с применением перспективных методов органосохраняющего лечения, безопасность которых увеличивается с опытом проведения новых методик.

Ключевые слова: ретинобластома, дети, органосохраняющее лечение, интервенционная радиология.

(Для цитирования: Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летягин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):51–69. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1866)

ОБОСНОВАНИЕ

Ретинобластома (РБ) является наиболее распространенной врожденной внутриглазной злокачественной опухолью и встречается в среднем с частотой 1/15 000 новорожденных [1]. В 60% случаев РБ

носит односторонний характер, при этом средний возраст на момент установления диагноза составляет 2 года, и в большинстве своем РБ не является наследственной [1]. Двусторонняя РБ встречается в 40% случаев, диагностируется в первый

Tatiana L. Ushakova^{1, 2}, Igor A. Trofimov¹, Olga V. Gorovtsova¹, Andrey A. Yarovoy³, Svetlana V. Saakyan⁴, Ivan A. Letyagin¹, Nune V. Matinyan¹, Andrey V. Kukushkin¹, Leonid A. Martynov¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Olga A. Ivanova⁴, Yuriy A. Serov¹, Vera A. Yarovaya³, Igor V. Glekov^{1, 2}, Eduard R. Virshke¹, Boris I. Dolgushin¹, Vladimir G. Polyakov^{1, 2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicenter Cohort Study

Background. Retinoblastoma (RB) is a life threatening cancer disease. A breakthrough in the treatment of children with RB is associated with the improvement of conservative treatment that was administered in at least one of the two tumor-affected eyes in most bilateral cases, that was chemotherapy both systemic and local (selective intra-arterial and intravitreal) in most cases combined with laser therapy, cryotherapy, or brachytherapy. The development of such techniques as local chemotherapy is focused on preservation of visual functions, reducing the number of enucleations and radiotherapy (RT) course. The success of the healing of RB is closely associated with a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment, as well as specialized long-term follow-up clinical examination. **Objective.** eye and vision preservation against large intraocular tumors with different growth types and localization without the course of remote radiation therapy was the main purpose. **Methods.** In the period from September 2012 to January 2016, the study enrolled 45 patients with RB when at least one eye had intraocular tumor spread corresponding to the group C or D. According to the ABC international classification, patients have a relatively good prognosis for organ-preserving treatment. 4 of 18 children with bilateral RB had undergone primary enucleation of worse eye the worst eye, group E; 49 (77.8%) of the 63 affected eyes had features for groups C and D. In this study, no patient received local chemotherapy initially, only after prior systemic chemotherapy. Selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) was applied to 41 patients (45 eyes; mean course number was 2), and 32 patients (34 eyes) had undergone intravitreal chemotherapy (IVIc) (mean course number was 2). Focal therapy and local chemotherapy were the main methods of treatment for progression (new lesions on the retina) in 8 (16.3%) of 49 eyes with tumors of group C (n=1) and D (n=7); the relapse in 14 of 49 (new lesions on the retina) in eyes with tumors of group C (n=5) and D (n=6) and (new lesions on the retina and the vitreous) in eyes with tumors of group D (n=3) (28.5%), and stabilization of disease n=23 (46.9%). We should note that 2 patients underwent repeated course of in case of systemic chemotherapy, 1 patient — a Gamma Knife procedure due to registered disease stabilization, progression or relapse. **Results.** 10 (20.4%) of 49 eyes saved due to the combined chemotherapy. In 45 patients disease-free survival rate was 56.1±8.9 % (with mean follow-up period 26.9±2.5 months). 1 of 45 patients died from leukemia. 44 of 45 patients are alive without metastasis. The mean follow-up was 20 months (3 to 43 months). Eye salvage rate in group C — 14 (93.3%) of 15, in group D — 31 (91.2%) of 34. **Conclusion.** These methods: second line of systemic chemotherapy, RT, and a Gamma Knife procedure should be considered as a failure of primary treatment. Our study demonstrated a high efficacy of local chemotherapy with promising techniques of conservation therapy, which safety increases due to experience.

Key words: retinoblastoma, children, organ-preserving treatment, interventional radiology.

(For citation: Ushakova Tatiana L., Trofimov Igor A., Gorovtsova Olga V., Yarovoy Andrey A., Saakyan Svetlana V., Letyagin Ivan A., Matinyan Nune V., Kukushkin Andrey V., Martynov Leonid A., Pogrebnyakov Igor V., Ivanova Olga A., Serov Yuriy A., Yarovaya Vera A., Glekov Igor V., Virshke Eduard R., Dolgushin Boris I., Polyakov Vladimir G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicentre Study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):51–69. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1866)

год жизни. Все двусторонние и мультифокальные односторонние формы РБ — наследственные и являются частью синдрома с генетической предрасположенностью к развитию неоплазм [1]. До 10–15% детей с односторонней РБ конституционно несут мутации гена *RB1* [2, 3]. Для минимизации возникновения вторых опухолей больным с РБ не следует, по возможности, применять лучевую терапию [4, 5]. Показатели смертности у пациентов с РБ связаны с поздней диагностикой, метастазированием и развитием вторых опухолей, главным образом сарком. Два наиболее частых симптома при диагностике — это лейкокория (желтое свечение зрачка, или симптом «кошачьего глаза») и косоглазие [6]. Диагноз устанавливается с помощью офтальмологического обследования, выполненного под наркозом с медикаментозным мидриазом и использованием мидриатической ретиальной камеры, ультразвукового исследования глаз и магнитно-резонансной томографии орбит и головного мозга с контрастным усилением. Последний диагностический метод способствует не только уточнению диагноза, но и оценке распространенности заболевания [7]. Согласно Международной классификации интраокулярной ретинобластомы (РБ) по системе «АВС», для определения тактики лечения больных с РБ необходимо принимать во внимание следующие аспекты болезни: одно-/двустороннюю форму заболевания, размер и внутриглазную локализацию опухоли, интра-/экстраокулярную форму заболевания, риски для зрения, наследственную природу болезни [8]. При односторонней РБ по-прежнему часто возникает необходимость в энуклеации; решение для адьювантной терапии принимается в соответствии с гистологическими факторами риска [9, 10].

Прорыв в лечении детей с РБ связан с совершенствованием консервативного лечения, а именно лазерного воздействия отдельно или в сочетании с химио-, крио- или брахитерапией [11–13]. Особое место в консервативном лечении РБ в последнее время занимает освоение таких методик, как селективная интраартериальная (СИАХТ) [14–16] и интравитреальная (ИВХТ) химиотерапия [17], которые направлены на уменьшение числа энуклеаций, сохранение зрительных функций и практически отказ от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). РБ требует междисциплинарного подхода при диагностике и лечении, а также в последующей долгосрочной специализированной диспансеризации. Необходимо раннее консультирование пациентов и членов их семей в отношении риска наследственной передачи заболевания и риска развития вторичных опухолей.

Принимая во внимание опыт зарубежных коллег и предварительные результаты СИАХТ у пациентов с интраокулярной РБ [18, 19], мы предлагаем дифференцированный подход к химиотерапии в зависимости от распространенности опухоли. При обнаружении значительного отслоения сетчат-

ки и/или обсеменения стекловидного тела необходимо усиливать терапию с помощью СИАХТ и ИВХТ. Вопросы, поднятые в рамках данного исследования с одной терапевтической ветвью, важны по следующим причинам:

- позволяют оценить результаты исследований, включающих химиотерапевтическое лечение, по отчетам одного института;
- увеличивают возможность сохранения функциональной активности глаз за счет локальных методов, имеющих более щадящее воздействие, чем ДЛТ;
- способствуют укреплению сотрудничества врачей детских онкологов и офтальмологов для оптимизации лечения детей с РБ в России.

Цель исследования — поиск возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии на основе мультицентрового исследования трех федеральных учреждений по совместно разработанному протоколу.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Критерии соответствия

Один из критериев — доступность для исследователя всех требуемых клинических и лабораторных данных пациентов в медицинской и исследовательской документации.

Программа первичной диагностики включала:

- 1) изучение истории заболевания;
- 2) физикальный осмотр;
- 3) консультацию офтальмолога: отдельно для каждого глаза — визометрия, тонометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, исследование глаза на ретиальной камере, при максимальном мидриазе, под общей анестезией (картина глазного дна с патологическими очагами архивировалась с помощью зарисовок и фотографий ретиальной камеры, минимум 8 квадрантов);
- 4) ультразвуковое исследование глаз для регистрации внутриглазных патологических образований, витреального распространения опухоли и ее отсеков, определения интенсивности обсеменения (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования, его размеров;
- 5) магнитно-резонансную или компьютерную томографию орбит и головного мозга с контрастным усилением для оценки состояния орбит (для исключения экстраокулярного роста опухоли) и головного мозга (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии центральной нервной системы);

- 6) компьютерную томографию грудной клетки для исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов;
- 7) ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии, в том числе метастазов;
- 8) консультацию генетика.

При подозрении на экстраокулярное распространение РБ, в том числе метастатического характера, рекомендовалось расширенное обследование:

- 1) сцинтиграфия костей с технецием ^{99m}Tc и мягких тканей с цитратом галлия ^{67}Ga (исключение для детей младше 1 года из-за лучевой нагрузки);
- 2) рентгенография костей с очагами патологического накопления ^{99m}Tc ;
- 3) спинномозговая пункция с цитологическим исследованием;
- 4) пункция костного мозга с цитологическим исследованием;
- 5) по показаниям пункционная биопсия всех доступных опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием.

При стадировании пациентов использовались классификация TNM злокачественных опухолей (2004; 6-е изд.) и Международная система классификации РБ местного (интраокулярного) распространения (табл. 1).

Критерии включения:

- пациенты моложе 18 лет на момент включения в исследование;
- первичные пациенты с одно- и двусторонней интраокулярной РБ, у которых как минимум в одном глазу имеется опухоль с характеристиками группы С или D (см. табл. 1);
- пациенты с энуклеацией одного глаза, тогда как опухоль во втором глазу имела характеристики, соответствующие группе С или D. В прошлом пациенты не должны были получать ни химио-, ни лучевую терапию;
- отсутствие органических дисфункций, не позволяющих проведения химиотерапии.

Критерии невключения:

- РБ экстраокулярной локализации;
- наличие регионарных и отдаленных метастазов;
- выявление патоморфологических критериев среднего и высокого риска (табл. 2) при выполнении энуклеации одного из глаз у пациентов с двусторонней РБ.

Условия проведения

Исследование проводилось в ограниченном числе специализированных учреждений, удовлетворяющих следующим критериям:

- 1) не менее 10 первичных пациентов с одно- и двусторонней интраокулярной РБ, у которых

Таблица 1. Международная система классификации ретинобластомы (AL Murphree, 2005)

Группы	Клинические (офтальмоскопические) и ультразвуковые характеристики
A	Малые интраретинальные опухоли с максимальным размером 3 мм и менее, расположенные не ближе чем 1,5 мм от диска зрительного нерва и 3 мм от центральной ямки
B	Прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухольассоциированной субретинальной жидкости менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения
C	Дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее чем в 3 мм от опухоли с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли
D	Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве более чем в 3 мм от опухоли, наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли вплоть до тотальной отслойки сетчатки
E	Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная ретинобластома; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза

Таблица 2. Патоморфологические критерии*

Группа риска	Критерии и их характеристики
Стандартный риск	Минимальное/отсутствие поражения хориоидеи, перламидное/отсутствие поражения зрительного нерва
Средний риск	Поражение передней камеры глаза яблока, радужки, цилиарного тела; массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламидное распространение опухоли по зрительному нерву
Высокий риск	Наличие опухолевых клеток по линии резекции зрительного нерва и/или выход опухоли за пределы склеры

Примечание. * — разрешено включение в исследование пациентов, у которых выявлены патоморфологические критерии стандартного риска в удаленном глазу.

- как минимум в одном глазу имеется опухоль с характеристиками группы С или D (см. табл. 1);
- 2) возможность офтальмологической и онкологической комплексной диагностики, использование мидриатической ретиальной камеры для централизованного пересмотра фотографий глазного дна;
 - 3) возможность проведения системной и локальной химиотерапии (СИАХТ и ИВХТ);
 - 4) возможность проведения локальной офтальмологической терапии (ЛокТ): лазеро-, крио- и брахитерапии;
 - 5) возможность проведения ДЛТ и альтернативных видов лучевой терапии (гамма-нож) и/или энуклеации в случае неудачи запланированной терапии.

Для проведения СИАХТ и ИВХТ все пациенты были обследованы в условиях НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее НИИ ДОГ) и госпитализированы в хирургическое отделение № 1 (опухолей головы и шеи), где готовились к проведению интервенционного вмешательства и наблюдались в послеоперационном периоде. Всем 45 пациентам, вошедшим в исследование, проведена системная химиотерапия: 32 — плановая ИВХТ, 11 — ИВХТ назначена дополнительно в связи с рефрактерной и рецидивной формой РБ. ДЛТ проведена 2 больным также в условиях НИИ ДОГ. Запланированная СИАХТ проведена 41 первичному пациенту и 4 в связи с рефрактерной формой РБ. Манипуляция СИАХТ осуществлялась в условиях операционной лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. После предварительного обсуждения с ведущими специалистами ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Фёдорова Минздрава России (далее МНТК) и ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (далее Институт Гельмгольца) в данные учреждения для ЛокТ были направлены 18 и 14 пациентов соответственно. Следует отметить, что в единственном случае выполнена процедура гамма-нож у пациента с резистентной формой РБ в условиях ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Одному из 45 пациентов ЛокТ, а затем СИАХТ при интраокулярном рецидиве заболевания выполнены, по желанию родственников, в условиях швейцарской клиники. В нашей клинике данному пациенту были проведены системная химиотерапия и ИВХТ, а от СИАХТ, когда к ней были показания, родители отказались. На момент завершения лечения в НИИ ДОГ у больного не было достоверных признаков активной опухоли. Энуклеация глаза выполнялась в трех клиниках (НИИ ДОГ, МНТК, Институт Гельмгольца): у 4 паци-

ентов первично при двусторонней РБ и у 4 больных по показаниям после попытки органосохраняющего лечения.

Продолжительность исследования

В настоящее исследование с сентября 2012 по январь 2016 г. были включены 45 пациентов с РБ, у которых хотя бы в одном глазу было зарегистрировано интраокулярное распространение опухоли, соответствующее группе С или D. Обсчет данных осуществлен по состоянию пациентов на май 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

План программного лечения представлен на рис. 1.

Все пациенты получили до 6 курсов системной химиотерапии с внутривенным введением карбоплатина, этопозиды и винкристина (Carboplatin, Etoposide, Vincristin, CEV). Интервалы между курсами не превышали 28 дней. Кроме того, не ранее чем за 1 день до начала второго, третьего или четвертого курса химиотерапии CEV пациентам планировались СИАХТ и/или ИВХТ. ЛокТ могла быть впервые назначена после завершения 2-го курса CEV (с 21-го по 28-й день) до локальной химиотерапии. Брахитерапия и криодеструкция были рекомендованы после завершения блоков СИАХТ и могли быть назначены не ранее чем через 1 мес после последнего курса СИАХТ. Лазерная терапия могла сочетаться с локальной химиотерапией. При необходимости локальная офтальмологическая терапия повторялась. Программное лечение признавалось несостоятельным в случаях назначения дополнительной, не входящей в данный протокол химиотерапии, дополнительной ДЛТ и/или энуклеации глаза. Не расценивались как неудача лечения случаи появления новых опухолевых очагов на сетчатке и/или продолженный рост опухоли в области рубцов, которые успешно разрушались с помощью лазера, крио- либо брахитерапии. При выходе из программного лечения вследствие его несостоятельности пациент в дальнейшем получал лечение в зависимости от опухолевого статуса и в соответствии с коллегиальным решением специалистов — офтальмологов, детских онкологов и радиологов.

Контрольные обследования пациентов проводились перед каждым курсом химиотерапии. Обследование включало:

- 1) консультацию офтальмолога и детского онколога с предварительным выполнением прямой и обратной офтальмоскопии при максимальном медикаментозном мидриазе в состоянии медикаментозного сна с обязательными зарисовками картины глазного дна с патологическими очагами;
- 2) архивирование фотографий (минимум 8 квадрантов), сделанных ретиальной камерой;
- 3) ультразвуковое исследование глаз.

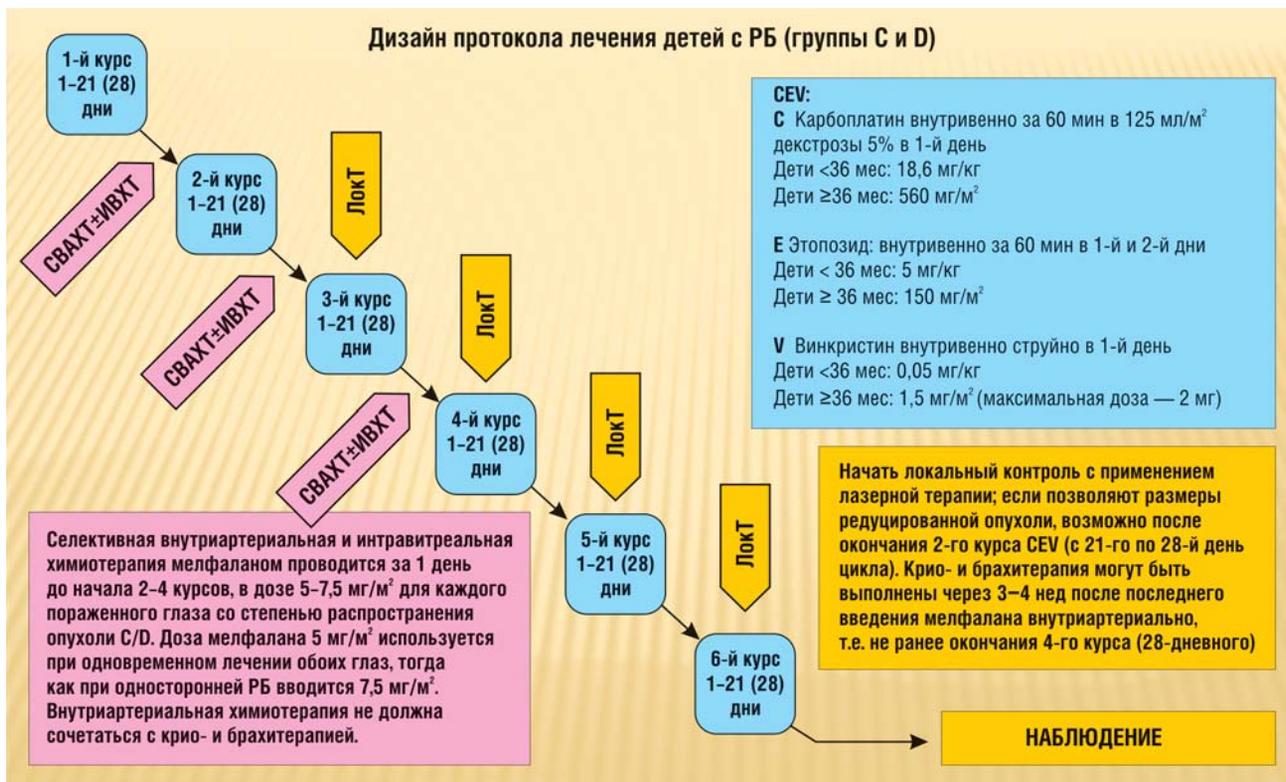


Рис. 1. План лечения пациентов с РБ групп С и D
 Примечание. РБ — ретинобластома, ЛокТ — локальная офтальмологическая терапия.

Всем пациентам, достигшим ремиссии, первое обследование рекомендовалось через 1 мес, далее согласно плану (табл. 3 и 4).

Методика проведения локальной химиотерапии

Поскольку пациенты получали комбинированное лечение, детально опишем методику проведения локальной химиотерапии.

СИАХТ

Выбор методики СИАХТ зависит от особенностей ангиоархитектоники глаза и орбиты. Существуют 2 методики введения химиопрепарата:

- 1) микробаллонная техника (рис. 2): применение специального баллона-окклюдера, с помощью которого производится временная остановка кровотока в бассейне внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной

Таблица 3. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней ретинобластомой после органосохраняющего лечения и у пациентов с двусторонней ретинобластомой

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес																Пожизненно 1 раз в год		
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54		60	
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с внутривенным контрастированием					x				x				x		x		x		x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки					x				x				x		x		x		*

Примечание. * — по показаниям. УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.

Таблица 4. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с семейной формой ретинобластомы, выявленной генетической мутацией, при интраокулярной односторонней ретинобластоме после органосохраняющего лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес														
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60	Пожизненно 1 раз в год
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом с применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с внутривенным контрастированием					x			x		x		x		x	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки					x			x		x		x		x	*

Примечание. * — по показаниям. УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.

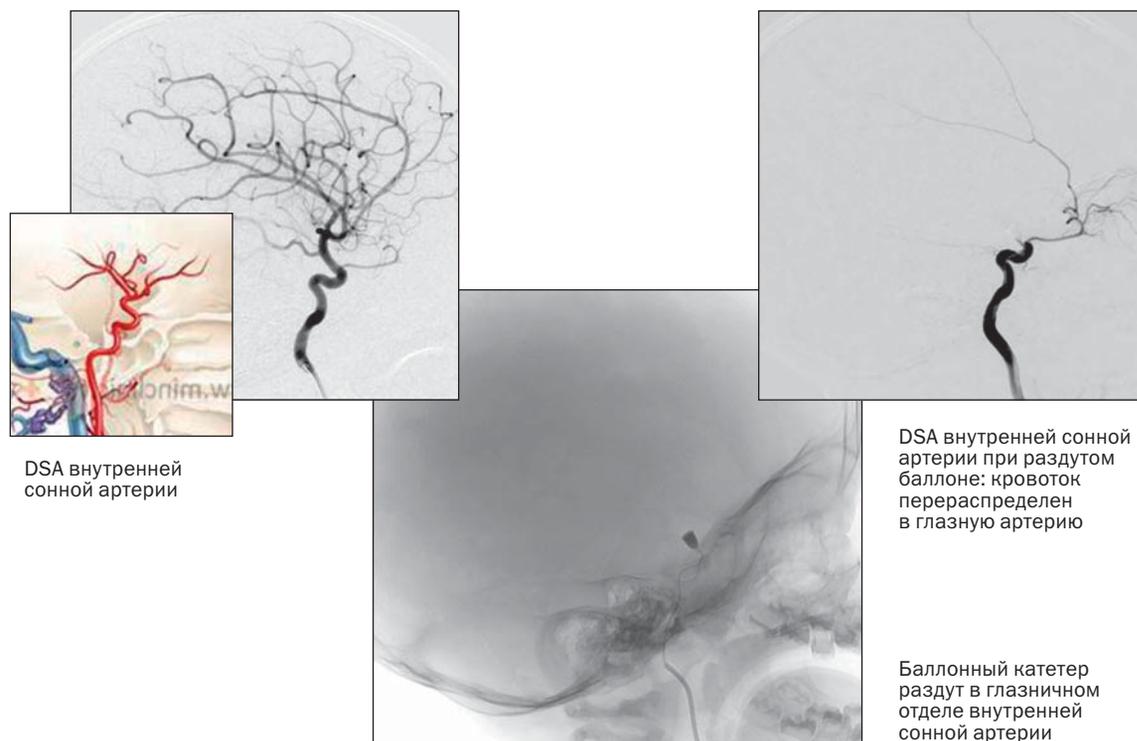


Рис. 2. Микробаллонная техника селективной интраартериальной химиотерапии

Примечание. DSA — дигитальная субтракционная ангиография.

- (левой или правой) артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона;
- 2) микрокатетерная техника (рис. 3), когда суперселективная катетеризация проводится с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока.

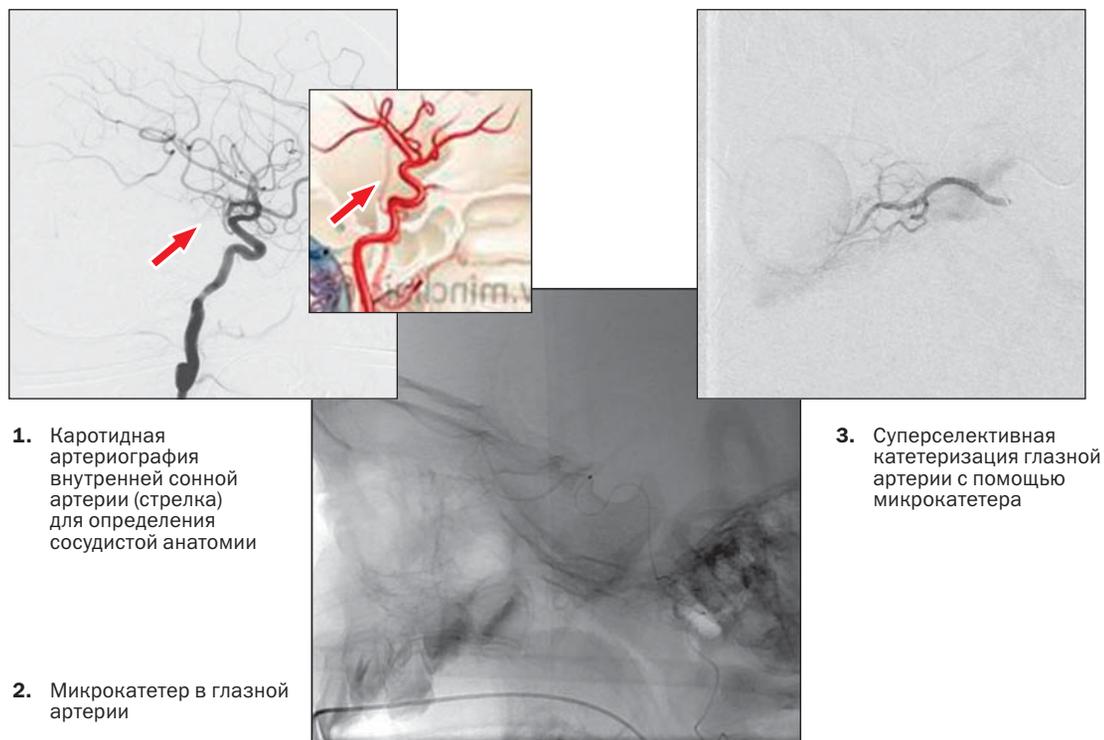
Показания для проведения СИАХТ:

- первичная интраокулярная РБ групп С и D, поражающая хотя бы один глаз;

- рефрактерные и рецидивные интраокулярные формы РБ на фоне или после окончания запланированного в исследовании лечения.

Противопоказания для СИАХТ:

- РБ с показаниями к офтальмологическим локальным методам разрушения опухоли;
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- экстраокулярное распространение опухоли;
- опухолевое поражение передней камеры глаза;
- неоваскулярная глаукома;
- опухоль, прилежащая к хрусталику;



1. Каротидная артериография внутренней сонной артерии (стрелка) для определения сосудистой анатомии

2. Микрокатетер в глазной артерии

3. Суперселективная катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера

Рис. 3. Микрокатетерная техника селективной интраартериальной химиотерапии

- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза;
- фтизис глазного яблока;
- отсутствие положительной динамики после противорецидивного режима СИАХТ;
- генерализованная РБ;
- нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом;
- возникновение органных дисфункций, не позволяющих продолжить СИАХТ.

Противопоказания для технического исполнения СИАХТ:

- невозможность пункции бедренной артерии (например, при ожирении);
- аномальная извитость внутренней сонной артерии;
- атипичное отхождение глазной артерии;
- нестабильная эпилепсия в анамнезе;
- некорректируемая сердечная недостаточность;
- некорректируемые нарушения свертывающей системы крови.

Процедура СИАХТ

Расчетные дозы химиопрепаратов для процедуры СИАХТ зависели от нескольких факторов. Согласно программному лечению больных интраокулярной РБ, соответствующей критериям для групп С и D, после первичной системной химиотерапии доза мелфалана для СИАХТ составляла 5 мг/м^2 на каждый глаз при лечении обоих глаз и $7,5 \text{ мг/м}^2$ при лечении одного глаза. При рефрактерных и рецидивных РБ проводились повторные

курсы СИАХТ мелфаланом или в его комбинации с топотеканом. Дозы мелфалана составляли от 3 до 7,5 мг, топотекана — от 0,5 до 1 мг, которые рассчитывались в зависимости от возраста пациента.

Последовательность манипуляций в ходе подготовки и в процессе процедуры СИАХТ

- 1) катетеризация бедренной артерии по Сельдингеру с установкой интродьюсера 4F;
- 2) промывание интродьюсера 0,9% раствором хлорида натрия;
- 3) катетеризация внутренней сонной артерии со стороны поражения и каротидная артериография для определения и оценки сосудистой анатомии — степени извитости внутренней сонной артерии, места отхождения глазной артерии;
- 4) сборка системы промывания внутренней сонной артерии на микрокатетере 0,9% раствором хлорида натрия с гепарином через боковой порт Y-коннектора посредством перфузора;
- 5) введение микрокатетера с системой промывания в катетер 4F;
- 6) катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера и микропроводника (при кровоснабжении глазного яблока из другого источника с помощью микрокатетера выполняется катетеризация питающей артерии из бассейна наружной сонной артерии; в ряде случаев используется микробаллон $4 \times 10 \text{ мм}$, временно перекрывающий внутреннюю сонную артерию дистальнее отхождения глазной артерии: в этом случае раствор химиопрепарата вводится болюсно);

- 7) подготовка раствора химиопрепарата;
- 8) ангиография глазной артерии;
- 9) введение раствора химиопрепарата через микрокатетер с помощью перфузора;
- 10) удаление микрокатетера;
- 11) контрольная каротидная ангиография с целью оценки проходимости внутренней сонной артерии;
- 12) при лечении двусторонней РБ в один этап пункты 3–12 выполняются и с противоположной стороны;
- 13) удаление диагностического катетера и интродьюсера из бедренной артерии;
- 14) гемостаз.

Наблюдение после процедуры

В течение суток после процедуры необходимо контролировать гемостаз, пульсацию на нижней конечности, возможное возникновение неврологической симптоматики и отека глазничной области.

Офтальмологическая поддержка

По окончании процедуры с противоотечной целью парабульбарно вводится раствор бетаметазона 0,5 мл.

В течение первых 3–5 дней после процедуры проводятся системная противовоспалительная терапия неспецифическими противовоспалительными средствами в возрастных дозировках *per os* или *per rectum* (ибупрофен), противоаллергическая терапия внутрь (эбастин, дезлоратадин, диметинден) в возрастных дозировках.

Местно применяются средства борьбы с отеком глазничной области, а именно глазные капли дексаметазон + индометацин по 1 капле 3 раза/сут (10–14 дней).

Всего на каждый глаз с показаниями к данному виду лечения рекомендуется до 3 процедур с интервалом 21–28 дней с оценкой эффекта перед очередным курсом.

ИВХТ

Показания для проведения ИВХТ:

- первичные эндофитные опухоли и опухолевые отсеы интраокулярной РБ в стекловидное тело;
- появление новых ретинальных очагов и отсевов на фоне или после окончания запланированного в исследовании лечения.

Противопоказания для ИВХТ:

- РБ с показаниями к офтальмологическим локальным методам разрушения опухоли;
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- экстраокулярное распространение опухоли;
- опухолевое поражение передней камеры глаза;
- неоваскулярная глаукома;
- опухоль, прилежащая к хрусталику;
- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая

цилиарное тело или передний сегмент глазного яблока;

- фтизис глазного яблока;
- отсутствие безопасного места для инъекции в проекции плоской части цилиарного тела в 4 мм от лимба по его окружности в связи с циркулярным опухолевым поражением сетчатки на крайней периферии;
- отслойка сетчатки в меридиане планируемой инъекции;
- генерализованная РБ;
- нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом;
- отсутствие положительной динамики после противорецидивного режима ИВХТ.

Процедура ИВХТ

Первичные отсеы РБ в стекловидном теле лечились ИВХТ до тех пор, пока не обнаруживались активные опухолевые отсеы. При необходимости инъекции в стекловидное тело сочетались с СИАХТ мелфаланом. Доза мелфалана 16 мкг разводилась в 0,05 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводилась с интервалом 21 день.

При рефрактерных и рецидивных отсевах РБ в стекловидное тело использовалась альтернирующая схема двумя препаратами — мелфалан и топотекан. Доза каждого из них — 20 мкг. Данная схема лечения предусматривала не менее 4 инъекций (чередование инъекций мелфалана и топотекана) с интервалом 7 дней.

Для инъекции использовались тонкие иглы 30G длиной 12 мм.

Перед инъекцией обработка операционного поля включала:

- трехкратное использование кожного антисептика для обработки кожи век;
- трехкратное промывание конъюнктивальной полости бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием.

Место инъекции определялось расположением основной опухоли. Например, при расположении опухолевого узла в нижней половине глаза точка инъекции находилась в 3–4 мм от лимба на 12 ч (рис. 4). После инъекции глазу требовалась немедленная «встряска» с помощью двух хирургических пинцетов для облегчения взаимодействия между химиопрепаратом и отсевами. В связи с возможным повышением внутриглазного давления проводился пальцевый массаж глаза через верхнее веко.

После инъекции необходимы инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона по 2–3 капли каждого препарата с интервалом 20 сек.

В послеоперационном периоде следует продолжить инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона по 1 капле 3 раза в день не менее 2 нед.



Рис. 4. Обработка операционного поля и выбор места инъекции для интравитреальной химиотерапии

Исходы исследования

Четко описанных критериев ответа РБ на лечение не существует. Критерии ответа, описанные ниже, использовались для предварительного анализа общего ответа опухоли на лечение.

Методы регистрации исходов

Типы ответа опухоли на органосохраняющее лечение:

- тип 0 — полная регрессия опухоли;
- тип I — полное замещение опухолевых очагов кальцинатами;
- тип II — остаточная опухоль без наличия кальцинатов;
- тип III — частичное замещение опухолевых очагов кальцинатами;
- тип IV — полное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами.

Типы ответа опухоли на органосохраняющее лечение устанавливаются только после двукратных осмотров, проведенных с интервалами минимум 3 недели, которые не обнаруживают данных за опухолевый процесс в стекловидном теле или новых очагов на сетчатке.

Любое повторное разрастание опухоли, которое требовало проведения энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии и/или химиотерапии, не входящей в данный протокол, расценивалось как неудача для органосохраняющего лечения.

Неудачами лечения признаны:

- прогрессия по сетчатке — повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых нельзя контролировать с помощью локального лечения;
- субретинальная прогрессия — повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства;
- прогрессия по стекловидному телу — повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела;
- экстраокулярная прогрессия — повторное разрастание опухоли с вовлечением зрительного нерва и/или тканей орбиты;

- прогрессия в виде системных метастазов — метастазирование опухоли в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глазного яблока.

Неудачей лечения признавалась и стабилизация заболевания при отсутствии данных о появлении новых опухолей и/или увеличении и распространении активных опухолей на сетчатке и/или в стекловидном теле. Не считалась неудачей лечения локальная прогрессия — повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых можно контролировать с помощью традиционных методов ЛокТ.

В случае неудачи лечения в нашем исследовании принималось решение о необходимости проведения повторных СИАХТ, ИВХТ, второй линии системной химиотерапии, дистанционной лучевой терапии, альтернативных видов лучевой терапии (гамма-нож) или энуклеации каждого из глаз с опухолью группы С или D. Смерть, развитие второй опухоли, метастазирование опухоли должны были расцениваться как неудача лечения обоих глаз у пациентов с билатеральным поражением. Сравнительный анализ на уровне конкретных глаз выбран с целью четкого разделения неудач лечения для глаз с опухолевым распространением группы С и D у пациентов с билатеральным процессом С/D (нормально, если глаза с различным распространением РБ у одного пациента по-разному реагировали на лечение).

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Данные проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS 19.0 (США). Предполагалось сравнение (на уровне отдельно глаз) вероятности годового бессобытийного течения (т.е. без констатации неудачи лечения) на данной терапии с историческим контролем для глаз с опухолью группы С (60%) и D (30%) при применении только системной химиотерапии. Исследуемые показатели представлены в виде среднего значения (min–max), стандартного отклонения. Для оценки вероятности отрицательного исхода во времени использовали метод построения кривых выживаемости Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Все включенные в исследование пациенты были с интраокулярным распространением РБ группы С или D хотя бы в одном глазу (см. табл. 1). Из 45 пациентов 22 (49%) были мужского и 23 (51%) — женского пола в возрасте от 1 до 42 мес, медиана возраста составила $13,5 \pm 10,4$ мес. В 62% случаев опухоль диагностирована в возрасте до 1 года. Односторонняя РБ преобладала — 27/45 (60%) пациентов. Средний возраст больных односторонней РБ был $16 \pm 12,2$ (1–42) мес, при двусто-

ронной РБ — $9,7 \pm 5$ (3–20) мес. Генетический анализ проведен 7/18 (38,9%) детей с двусторонней РБ, наследственная форма подтверждена в 6 случаях из 7.

Из 10/27 (37,03%) пациентов с односторонней РБ только у 1 больного путем генетического анализа выявлена наследственная природа заболевания. Интраокулярное распространение, характерное для группы С при односторонней РБ, отмечено в 9/27 (33,3%) глазах, для группы D — в 18/27 (66,7%).

При двусторонней РБ (18 больных, 36 глаз) встретились следующие комбинации групп интраокулярного распространения: AC — у 1, AD — у 4, BD — у 5, CD — у 3, DD — у 1, CE — у 2, DE — у 2. В итоге интраокулярное распространение группы С при двусторонней РБ было зарегистрировано в 6/36 (16,7%) глазах, а группы D — в 16 (44,4%). Из 45 больных интраокулярное распространение группы С отмечено в 15 глазах, а группы D — в 34. Ни одному пациенту локальная химиотерапия не назначалась первично; 4/36 (11,1%) глаз пациентов с двусторонней РБ были удалены первично, т.к. интраокулярная опухоль в удаленных глазах имела признаки, характерные для группы E. При гистологическом исследовании удаленных глаз присутствовали критерии стандартного риска (см. табл. 2). Все 45 пациентов получили системную химиотерапию CEV (среднее количество курсов $5,3 \pm 1,02$; 3–6). Для лечения глаз с опухолевым распространением, характерным для групп С и D ($n=49$), согласно плану лечения добавлялась локальная химиотерапия, а именно СИАХТ и/или ИВХТ.

Виды химиотерапевтического воздействия на глаза с РБ группы С ($n=15$): в 4 (26,7%) случаях в качестве локальной химиотерапии применялась только СИАХТ, в 11 (73,3%) — комбинация СИАХТ и ИВХТ. Среди вариантов локального химиотерапевтического воздействия на глаза с РБ группы D ($n=34$) в 10 (29,4%) случаях была только СИАХТ, в 3 (8,8%) — только ИВХТ, в 20 (58,8%) — сочетание СИАХТ и ИВХТ. При достижении максимального сокращения РБ после химиотерапии, но сохранении признаков активности опухоли, следующим этапом лечения была ЛокТ (см. рис. 1).

Рассмотрим показатели описательной статистики для локальной химиотерапии глаз с РБ группы С ($n=15$): к 12 (80%) глазам СИАХТ подключена после одного или двух курсов CEV, в 2 случаях — после трех, в 1 — после четырех CEV. Всего проведено 30 курсов СИАХТ. Среднее число курсов СИАХТ на всю группу С составило $2 \pm 0,84$ (1–3). Используемые методики доставки химиопрепарата: глазная артерия — 24/30 (80%) курсов, подглазничная артерия — 5/30 (16,7%), ветвь среднеоболочечной артерии (глазничная) — 1/30 (3,3%). Баллонная методика не применялась ни в одном случае.

На 4 (26,6%) из 15 глаз ИВХТ не проводилась; в 9/11 (81,8%) ИВХТ впервые назначена после

одного или двух курсов CEV, в 2 случаях — после четырех CEV. Всего проведено 28 курсов ИВХТ. Среднее число курсов ИВХТ на 11 глаз составило $2,5 \pm 1,5$ (1–6).

Характеристика показателей описательной статистики для локальной химиотерапии глаз с РБ группы D ($n=34$): СИАХТ не проводилась на 4 (11,8%) из 34 глаз; в 21/30 (70%) СИАХТ подключена после одного или двух курсов CEV, в 6 случаях — после трех, в 2 — после четырех, в 1 — после пяти CEV. Всего проведено 60 курсов СИАХТ. Среднее количество курсов СИАХТ на 30 глаз составило $2 \pm 0,78$ (1–3). Используемые методики доставки химиопрепарата: глазная артерия без использования баллона — 44 (73,3%) курса из 60, глазная артерия с применением баллона — 1/60 (1,7%), подглазничная артерия — 7/60 (11,6%), среднеоболочечная артерия — 6/60 (10%), лицевая артерия — 1/60 (1,7%), поверхностная височная артерия — 1/60 (1,7%).

ИВХТ в связи с отсутствием показаний не проводилась на 11 (32,4%) глазах из 34, 23/34 были пролечены с использованием ИВХТ; 14/23 (60,9%) ИВХТ назначена впервые после одного или двух курсов CEV, в 8 случаях — после трех, в 1 — после четырех CEV. Всего проведен 51 курс ИВХТ. Среднее количество курсов ИВХТ на 23 глаза составило $2,2 \pm 0,85$ (1–4).

Подводя итог, СИАХТ была применена 41 (91,1%) больному из 45 на 45 (91,8%) глазах из 49, ИВХТ — 32/45 (71%) на 34/49 (69%) соответственно.

В связи с наличием остаточной опухоли после проведенной химиотерапии (табл. 5) продемонстрировала свою необходимость ЛокТ на 22 (44,9%) глаза из 49. В то же время 10 (22,2%) пациентам из 45 не потребовались дополнительные методы локального разрушения опухоли в связи с полной ее регрессией. Примеры результатов лечения после комбинированной химиотерапии представлены на рис. 5 (А, Б) и 6 (А, Б).

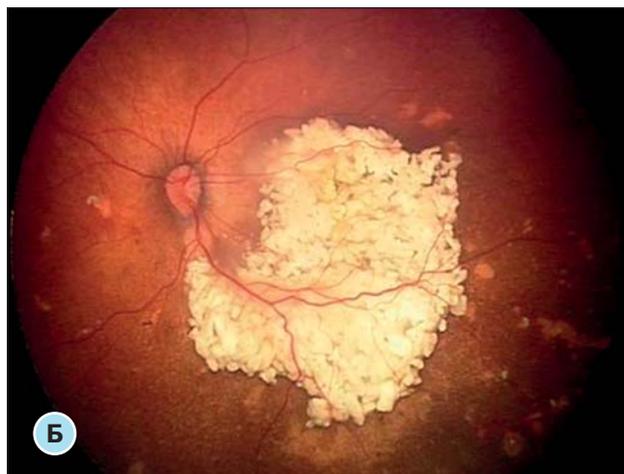
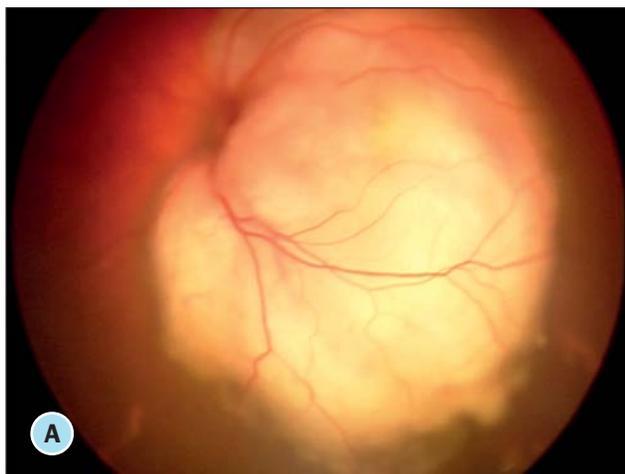
Основные причины изменения плана лечения изложены в табл. 6: появление новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле (22/49, 44,9%; 8 глаз с РБ группы С и 14 глаз с РБ группы D) и частичная регрессия опухоли со стабилизацией заболевания (24/49, 48,9%; 4 глаза с РБ группы С и 20 глаз с РБ группы D).

При возникновении новых опухолевых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле ($n=22$) основными видами лечения были локальные методы разрушения опухоли (транспупиллярная термотерапия, крио- и брахитерапия) как в монорежиме, так и в сочетании в 12 случаях (54,6%), транспупиллярная термотерапия и брахитерапия сочетались с ИВХТ — в 3 (13,6%), альтернирующие курсы ИВХТ — в 5 (22,7%) случаях; вторая линия системной химиотерапии потребовалась 2 (9,1%) пациентам. При стабилизации заболевания ($n=24$) различные методы ЛокТ применялись в 12 случаях (50%), локальная химиотерапия (СИАХТ или ИВХТ)

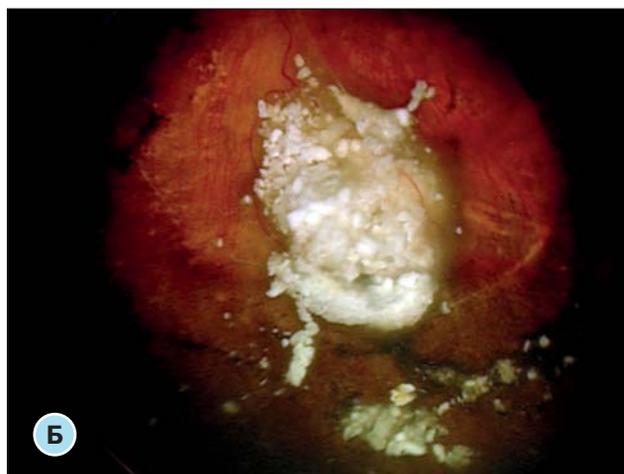
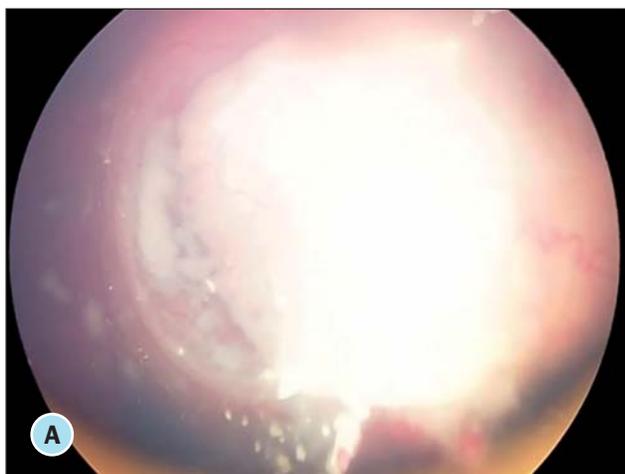
Таблица 5. ЛокТ, предусмотренная программным лечением при сохранении признаков остаточной опухоли

Виды ЛокТ	Число пораженных глаз с опухолевым статусом групп С и D и необходимостью ЛокТ		
	С n=15	D n=34	Итого n=49
ТТТ	3	6	9
Брахитерапия	5	6	11
Брахитерапия + ТТТ	0	1	1
ТТТ + ИВХТ	1	0	1
Итого	9	13	22 (44,9%)

Примечание. ЛокТ — локальная офтальмологическая терапия, ТТТ — транспупиллярная термотерапия, ИВХТ — интравитреальная химиотерапия.

**Рис. 5.** Ретинобластома, группа С

Примечание. А — до начала лечения: диск зрительного нерва почти полностью прикрыт опухолью, которая распространяется на центральный отдел и среднюю периферию глазного дна; преобладает экзофитный рост опухоли с единичными претуморальными отсевами опухоли в стекловидном теле. Б — после 2 СЕV + (1 СИАХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 СЕV) + 2 СЕV; тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение, границы диска зрительного нерва просматриваются со всех сторон, макула прикрыта сформированным кальцинатом.

**Рис. 6.** Ретинобластома, группа D

Примечание. А — до лечения: опухоль располагается в нижней половине глазного дна, доходя до крайней периферии; преобладает эндофитный тип роста опухоли с диффузным опухолевым обсеменением стекловидного тела. Б — после 1 СЕV + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ), тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение, имеются неактивный кальцинированный очаг на сетчатке и разнокалиберные кальцинаты, в том числе в стекловидном теле.

в сочетании/без ЛокТ — в 8 (33,3%), комбинированная СИАХТ с последовательным применением гамма-ножа и ИВХТ — в 1 (4,2%), ДЛТ с последовательным применением ЛокТ — в 2 (8,3%), вторая

линия химиотерапии с последующей ИВХТ — в 1 (4,2%).

Следует отметить, что в глазах, пораженных РБ группы D (n=34), после лечения стабилизации

Таблица 6. Причины изменения плана лечения

Причины коррекции лечения	Число пораженных глаз с опухолевым статусом групп С и D с потребностью в коррекции лечения		
	С n=15	D n=34	Итого (%)
Прогрессия на лечении: • новые очаги на сетчатке	1	7	8 (17,4)
Рецидив: • новые очаги на сетчатке • новые очаги на сетчатке и в ст. теле	5 0	6 3	14 (30,4)
Стабилизация заболевания	4	20	24 (52,2)
Итого	10	36	46 (100)

(n=20) и прогрессии заболевания (n=7) в 6 и 2 случаях соответственно появились новые очаги, что потребовало повторного дополнительного лечения, т.е. на 8 (29,6%) из 27 глаз с РБ группы D потребовались повторные опции дополнительного лечения.

Мы придерживаемся мнения, что неудачей органосохраняющего лечения следует считать энуклеацию глаза и агрессивные виды консервативного лечения — вторую линию химиотерапии, дистанционную лучевую терапию, гамма-нож.

Энуклеация глаза с РБ группы С была выполнена в 1 случае при отсутствии ответа опухоли на 2-ю линию полихимиотерапии и в 3 случаях с РБ группы D при прогрессии заболевания, глаукоме и субатрофии глаза.

Вторая линия химиотерапии применена в 3 случаях, дистанционная лучевая терапия — в 2, гамма-нож — в 1. Энуклеация глаза с РБ группы С была выполнена в 1 случае при отсутствии ответа опухоли на 2-ю линию полихимиотерапии и в 3 случаях с РБ группы D при прогрессии заболевания, глаукоме и субатрофии глаза.

Осложнения

Возвращаясь к цели нашего исследования, а именно поиску возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии, нельзя не сказать об осложнениях, возникших в ходе и после лечения.

В первую очередь, необходимо отметить значимые осложнения системной химиотерапии (VEC): гематологическая токсичность III–IV степени (10/45; 22,2%), гепатотоксичность II–III степени (5/45; 11,1%).

К значимым анестезиологическим осложнениям следует отнести окуло-пульмонарный рефлекс у 15 (36,5%) детей из 41, подвергшихся СИАХТ, при проведении самой процедуры. Клинически это характеризовалось *бронхообструкцией* и *сосудистым коллапсом* с увеличением пикового давления на вдохе до 45 см вод.ст. и выше, быстрым (мгно-

венным) снижением дыхательного объема, десатурацией до 70–80%, выраженной гиперемией кожных покровов со снижением артериального давления до критических цифр (54–50/20–25 мм рт.ст.), тахикардией до 130–150 уд./мин или (редко) брадикардией. Анестезиологическая служба нашей клиники научилась справляться с указанным рефлексом. Рассмотрение аспектов борьбы с указанным осложнением не входит в задачи данного исследования, о чем будет доложено в отдельной статье.

Значимое глазное осложнение после локальной химиотерапии — это хориоретинальная атрофия, затрагивающая более 75% площади сетчатки, которая была отмечена в 2 случаях после СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, в глазу с РБ группы D и в глазу с РБ группы С.

Значимым осложнением брахитерапии стал частичный гемофтальм в двух глазах с РБ группы С в сочетании с нейроретинопатией в 1 случае, причем последнее осложнение развилось у пациента, уже имевшего осложнение после СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, в виде хориоретинальной атрофии. В предшествующее брахитерапии лечение были включены все виды лекарственного обеспечения, предусмотренного в данном исследовании, а именно системная и локальная химиотерапия (СИАХТ и ИВХТ).

Несмотря на развившиеся глазные осложнения, сохранить глаза удалось всем пациентам с низкими зрительными функциями в виде реакции зрачка на свет у 2 детей и отсутствия зрения у 1. Закономерности развития глазных осложнений после локальной химиотерапии требуют дальнейшего анализа, на основе которого будет проведена коррекция методов доставки, режимов введения и дозирования химиопрепаратов.

Результаты лечения

Для 45 пациентов (49 глаз) безрецидивная выживаемость составила $56,1 \pm 8,9\%$ со средним периодом наблюдения $26,9 \pm 2,5$ мес (рис. 7). Один пациент из 45 погиб от второй опухоли — острого лейкоза, 44 живы без метастазов со средним периодом наблюдения 20 (от 3 до 43) мес.

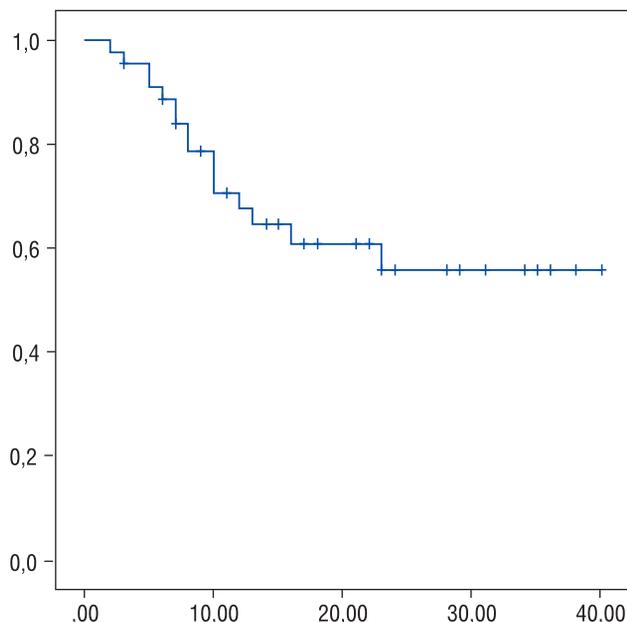


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость ($n=45$) $56,1 \pm 8,9\%$ со средним периодом наблюдения $26,9 \pm 2,5$ мес

64

Вероятность годового бессобытийного течения, т.е. без констатации неудачи лечения для глаз с РБ группы С ($n=15$) и группы D ($n=34$) составила 86,6 и 85,3% соответственно. К основным неудачам лечения на первом году наблюдения было отнесено проведение энуклеации ($n=1$), применение ДЛТ ($n=2$), или гамма-ножа ($n=1$), или второй линии системной химиотерапии ($n=3$). ЛокТ и локальная химиотерапия стали основными методами долевания при стабилизации заболевания ($n=24$), появлении новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле ($n=22$).

Разработанное программное лечение позволило сохранить 12/15 (80%) глаз с РБ группы С и 27/34 (79,4%) глаз с РБ группы D. В результате дополнительного лечения, не предусмотренного программой (ДЛТ у 2, гамма-нож у 1, вторая линия химиотерапии у 3), показатели органосохраняющего лечения удалось увеличить. В итоге, 14/15 (93,3%)

глаз с РБ группы С и 31/34 (91,2%) глаз группы D были сохранены (рис. 8).

Зрительные функции в 14 сохраненных глазах с РБ группы С имели следующие показатели: отсутствие зрения — в 1 случае, реакция зрачка на свет — в 5, слежение за предметом — в 7, острота зрения 0,5 — в 1. Зрительные функции в 31 из сохраненных глаз с РБ группы D имели следующие показатели: реакция зрачка на свет — в 19 случаях, парацентральная фиксация — в 1, слежение за предметом — в 7, предметное эксцентричное зрение — в 2, острота зрения 0,05 — в 1, острота зрения 0,1 — в 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исторически весь период развития различных методов лечения пациентов с интраокулярной РБ условно можно разделить на 4 декады:

1-я декада: в 1970-х энуклеация значительно увеличивает прогноз жизни пациента и продолжает оставаться методом выбора в далеко запущенных стадиях, особенно в Африке и Азии;

2-я декада: в 1980-х была популярна ДЛТ, но позднее использование метода объяснялось нарушением роста лицевого скелета, калечащими деформациями и развитием вторых злокачественных опухолей (ВЗО);

3-я декада: в 1990-х применяется системная химиотерапия (СХТ), наиболее известная химиотерапевтическая комбинация VEC — винкристин, этопозид и карбоплатин. Новизной этого подхода являлось применение СХТ для редукции опухоли, т.е. подготовка ее к локальным видам лечения, например лазеро- и криотерапии [20], а также для предотвращения системных метастазов. Помимо циторедуктивного воздействия на опухоль, использование СХТ вызывает непосредственные и отдаленные осложнения, в том числе развитие ВЗО [21, 22]. Побочные эффекты используемой СХТ минимальны: чаще всего встречаются панцитопения и лихорадка. Снижение слуха и осложнения

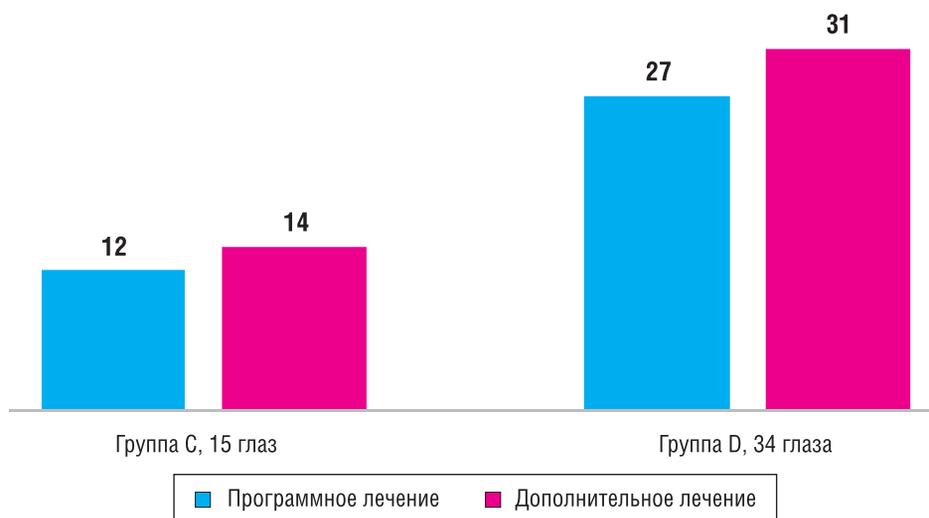


Рис. 8. Диаграмма эффективности органосохраняющего лечения для глаз с ретинобластомой групп С и D

со стороны почек редки [23]. Некоторые авторы приводят случаи снижения фертильности, однако описываемые эпизоды снижения фертильности не имеют под собой доказательств [24]. Однако СХТ в сочетании с локальными методами лечения не предотвращает развития новых интраретинальных опухолей, которые возникли у 24% пациентов спустя 5 лет после окончания консервативной терапии. В большинстве случаев в данную группу вошли дети, развившие РБ в раннем младенчестве и с наследственной РБ [25]. С. Shields и соавт. в 2004 г. сообщили о вероятности неудачи лечения, равной 0,41, 75 глаз с опухолью группы С при среднем периоде наблюдения 20 мес (от 8 до 83) [26]. Лечение включало 6 курсов CEV. На серии этих пациентов была показана частота неудач лечения только системной химиотерапией: в группе С — около 40%, в группе D — 70% ;

4-я декада: с 2000-х стала применяться селективная интраартериальная химиотерапия.

Разработка новых методов доставки цитостатиков непосредственно к опухолевому очагу стала актуальной проблемой. В работах D. Abramson с соавт. [27–29] был представлен возрожденный и усовершенствованный метод интраартериального введения препарата, предложенный японскими врачами [30]. Метод заключается в введении с помощью супертонкого катетера цитостатика мелфалана через бедренную и внутреннюю сонную артерию прямо в устье глазной артерии после предварительной каротидной ангиографии внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии. Это безопасный и эффективный метод с успешной катетеризацией в 98% случаев и с сохранением глаз в 82% случаев, если СИАХТ была первичной, и в 58% — если вторичной [31]. С. Shields с соавт. высказали мнение, что в ряде случаев одного или двух курсов СИАХТ бывает достаточно для излечения глаз групп С и D. После использования СИАХТ в глазах с вторичной отслойкой сетчатки последняя полностью прилегла в случаях ее частичной отслойки и в большинстве случаев тотальной [32].

Среди осложнений СИАХТ встречались гематома в месте катетеризации, транзиторная панцитопения вследствие подавления костного мозга. Осложнения со стороны центральной нервной системы были редки: спазм сонной артерии, инсульт и локальное нарушение мозгового кровообращения. Местные осложнения СИАХТ связаны с токсическими повреждениями глазной артерии, артерии сетчатки или сосудов хориоидеи.

W. Muen с соавт. [33] на примере 80% пролеченных СИАХТ глаз показали следующие побочные эффекты: паралич черепных нервов — в 40% случаев, отек век/глаз — в 20%, отслойка сетчатки — в 20%, гемофтальм — в 7%, перераспределение пигмента в сетчатки — в 47%.

Перераспределение пигмента после СИАХТ может быть связано с предшествующей процедуре

отслойкой сетчатки или сосудистой реакцией хориоидеи на химиотерапию [34, 35]. Сосудистой реакции ученые определяют ведущую роль в ухудшении зрения, в отдаленном прогнозе этот эффект еще не оценивался. Улучшение техники оперативного вмешательства и сокращение времени операции снижает нежелательные сосудистые эффекты.

Еще одним из современных методов локальной доставки химиотерапии является ИВХТ, которая была применена впервые в 1960 г. с использованием тиотепа [36]. Так, в тестировании 12 агентов *in vitro* японскими коллегами было обнаружено, что мелфалан в дозе 4 мг/мл наиболее эффективен в отношении РБ с достижением полной регрессии опухоли [37]. В своей презентации А. Kaneko продемонстрировал эффективность ИВХТ мелфаланом в дозе 8–30 мкг в сочетании с гипертермией глаза для лечения опухолевых отсеков в стекловидное тело, что, по неопубликованным результатам, составило ~51% сохраненных глаз (Presentation at the International Society of Ocular Oncology, Buenos Aires, Argentina on 16 November 2011) [37]. F. Munier с соавт. в 2012 г. сообщили о результатах лечения 23 пациентов с отсеками в стекловидное тело, которым проводили ИВХТ мелфаланом в дозе 20–30 мкг, при этом в 83% случаев удалось избежать энуклеации и ДЛТ в течение 15 мес наблюдения [17]. Т. Kivela с соавт. [38] успешно вводили метотрексат в стекловидное тело детям в возрасте старше 1 года. В исследовании F. Ghassemi и С. Shields [39] оценивали 12 пациентов с рефрактерными и рецидивными отсеками РБ в стекловидное тело после СХТ и СИАХТ. Пациенты получали ИВХТ мелфаланом в низких дозах (8–10 мкг), что давало недостаточный терапевтический эффект и минимальные осложнения. При увеличении дозы до 30–50 мкг наблюдался отличный терапевтический эффект, однако доза 50 мкг имела высокую токсичность с временной гипотонией и субатрофией глаза. Осложнений в виде экстраокулярного распространения опухоли не отмечено.

Роль ИВХТ еще до конца не определена, но этот метод может быть использован в лечении отсеков в стекловидное тело, в том числе в комбинации с СХТ. В нашем исследовании пациенты с интраокулярной РБ групп С и D получали комбинированную химиотерапию с использованием СХТ, СИАХТ и ИВХТ при отсеках опухоли в стекловидное тело. Локальная офтальмологическая терапия в виде крио-, лазеро- и брахитерапии применялась при наличии остаточной опухоли после лекарственного лечения. Вероятность годового бессобытийного течения, т.е. без констатации неудачи лечения, для глаз с РБ групп С ($n=15$) и D ($n=34$) составила 86,6 и 85,3% соответственно. Благодаря программному лечению удалось сохранить 12/15 (80%) глаз с РБ группы С и 27/34 (79,4%) глаз с РБ группы D в течение $26,9 \pm 2,5$ мес. Мы оценивали эффективность комбинированного лечения, а не отдельно

каждый из видов химиотерапии. Полученные цифры по результативности не уступают четырехлетнему опыту в клинической серии Y. Gobin с соавт. [31]. В это нерандомизированное проспективное исследование с 2006 по 2010 г. были включены 78 пациентов (95 глаз) с одно- и двусторонним заболеванием, которые лечились в одном центре глазной онкологии и на разных этапах терапии получали СИАХТ. Сохранение глаз до энуклеации или ДЛТ через 2 года составило 70% для глаз всех групп, включая А и В. В нашем исследовании через 36 мес сохранено 73,7% глаз с РБ групп С и D. Следует отметить, что в 23% случаев в исследовании Y. Gobin с соавт. ЛокТ не применялась, кроме СИАХТ, в нашем исследовании в 22,2% случаев ЛокТ также не применялась, но при этом использовалась комбинированная химиотерапия — СХТ и/или СИАХТ и/или ИВХТ. В нашем исследовании один пациент погиб от лейкемии — второй злокачественной опухоли. Ни у одного пациента в нашем исследовании не развилась метастатическая болезнь, ни у одного не отмечена трилатеральная РБ.

Ограничения исследования

Анализ на уровне пациентов не позволял использовать всю информацию, которая доступна при анализе по отдельным глазам, и предполагал, что неудача лечения только в одном глазу у пациента с двусторонним поражением не расценивается как неудача лечения в целом (т.к. зрение как минимум частично сохранено). Информация, полученная в ходе наблюдения в отдаленном периоде за глазами пациентов, вышедших из исследования, будет анализироваться дальше (анализ всей популяции пациентов, взятых на лечение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залог успеха лечения пациентов с РБ — ранняя диагностика опухоли, многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной и локальной химиотерапии, в том числе локальных хирургических методов, на опухолевые очаги на базе специализированных клиник офтальмоонкологического профиля. Любой из этапов работы (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение)

требует преемственности, когда каждый специалист глубоко понимает общую концепцию лечения пациента. Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии с применением перспективных методов органосохраняющего лечения, безопасность которых увеличивается с опытом проведения новых методик. Применение локальной химиотерапии не показало увеличения количества рецидивов и показателей смертности от метастазирования. Уход от системной химиотерапии и ДЛТ значительно сократит вероятность энуклеации, развития осложнений, требующих госпитализации для сопроводительной терапии, возможность возникновения вторых злокачественных опухолей, а также значительно повысит качество жизни вылеченных детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков — концепция;

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.В. Горюцова, И.А. Трофимов, Ю.А. Серов, А.В. Кукушкин, И.В. Погребняков, И.А. Летагин, Л.А. Мартынов, О.А. Иванова, В.А. Яровая — сбор данных;

В.Г. Поляков, И.В. Глеков, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин, А.А. Яровой, С.В. Саакян — коллекция данных;

Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, И.А. Летагин, Н.В. Матинян — написание;

В.Г. Поляков — критические замечания, коррекция, редактирование.

Выражаем благодарность заведующему отделением радиологии и радиохирургии ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России члену-корреспонденту РАН, проф. А.В. Голанову за лечение пациента с ретинобластомой на установке гамма-нож.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma update. *Arch Pediatr*. 2016;23(1):112–116. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.025.
2. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–823.
3. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., и др. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т.2. — №1 — С. 30–38. [Kozlova VM, Kazubskaya TP, Sokolova IN, et al. Retinoblastoma: diagnostics and genetic counseling. *Oncopediatrics*. 2015;2(1):30–38. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i1.1504.
4. Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer*. 2004;40(10):1522–1529. doi: 10.1016/j.ejca.2004.03.023.
5. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin*

- Oncol.* 2005;23(10):2272–2279. doi: 10.1200/JCO.2005.05.054.
6. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология. Руководство для врачей.* — М.: Медицина; 2002. — С. 315–328. [Brovkina AF. *Oftal'moonkologiya. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina; 2002. p. 315–328. (In Russ).]
 7. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control.* 2004;11(5):317–327. doi: 10.1177/107327480401100506.
 8. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):41–53, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
 9. Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1069–1073. doi: 10.1136/bjo.2003.037044.
 10. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /* Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. — М.; 2015. — С. 546–552. [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevanii. Ed by Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. Moscow; 2015. pp. 546–552. (In Russ).]
 11. Chantada GL, Fandino AC, Raslawski EC, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(5):455–460. doi: 10.1002/pbc.20259.
 12. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // *Офтальмохирургия.* — 2014. — №1 — С. 79–84. [Yarovyoy AA, Bulgakova ES, Krivoviyaz OS, et al. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Ophthalmosurgery.* 2014;(1):79–84. (In Russ).]
 13. *Рациональная фармакотерапия в онкологии. Руководство для практикующих врачей /* Под общей ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. — М.; 2017. [Ratsional'naya farmakoterapiya v onkologii. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei. Ed by M.I. Davydov, V.A. Gorbunova. Moscow; 2017. (In Russ).]
 14. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):2081–2087. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
 15. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2 year results. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(4):499–502. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300498.
 16. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond).* 2013;27(2):253–264. doi: 10.1038/eye.2012.175.
 17. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078–1083. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
 18. Саакян С.В., Жаруа А., Мякошина Е.Б., и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2013. — №1 — С. 31–34. [Saakyan SV, Zharua AA, Myakoshina EB, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy for the treatment of refractory and advanced retinoblastoma: possible complications and measures for their prevention. *Russian pediatric ophthalmology.* 2013;(1):31–34. (In Russ).]
 19. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., и др. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной внутриартериальной химиотерапии мелфаланом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации.* — 2012. — Т.ИИ. — №4 — С. 48–52. [Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, et al. Preliminary results of organ-saving treatment for intraocular retinoblastoma in children with selective intra-arterial chemotherapy by melphalan. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii.* 2012;2(4):48–52. (In Russ).]
 20. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):12–17. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.12.
 21. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114(7):1378–1383. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.074.
 22. Turaka K, Shields CL, Meadows AT, Leahey A. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):121–125. doi: 10.1002/pbc.23278.
 23. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):223–226. doi: 10.1002/pbc.21155.
 24. Leahey A. A cautionary tale: dosing chemotherapy in infants with retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1023–1024. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4254.
 25. Shields CL, Shilil A, Cater J, et al. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(11):1571–1576. doi: 10.1001/archophth.121.11.1571.
 26. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(5):729–735. doi: 10.1001/archophth.122.5.729.

27. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398–1404. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
28. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):370–372. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.7.
29. Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):396–399. doi: 10.1136/bjo.2009.174268.
30. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
31. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732–737. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
32. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Minimal exposure (one or two cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):188–192. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.036.
33. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, et al. Efficacy and complications of super-selective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119(3):611–616. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.045.
34. Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011;31(3):566–573. doi: 10.1097/IAE.0b013e318203c101.
35. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1407–1415. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.151.
36. Ericson L, Karlberg B, Rosengren BH. Trials of intravitreal injections of chemotherapeutic agents in rabbits. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1964;42(4):721–726. doi: 10.1111/j.1755-3768.1964.tb01723.x.
37. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78(8):858–868.
38. Kivela T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1681–1686. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005.
39. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1268–1271. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1983.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ушакова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2, **e-mail:** ushtat07@mail.ru, **SPIN-код:** 2065-8779, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>

Трофимов Игорь Александрович, врач-рентгенохирург лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** igor.trofimov@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

Горовцова Ольга Валерьевна, врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** o25091977@mail.ru, **SPIN-код:** 1606-1039, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова Минздрава России
Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, **e-mail:** yarovoyaa@yandex, **SPIN-код:** 9401-4489, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Саакян Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ имени Гельмгольца» Минздрава России
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, **e-mail:** svsaakyan@yandex.ru, **SPIN-код:** 4783-9193, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Летягин Иван Андреевич, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** iffan80@mail.ru, **SPIN-код:** 9361-1510, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0137-4998>

Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** n9031990633@yandex.ru, **SPIN-код:** 9829-6657, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Кукушкин Андрей Всеволодович, кандидат медицинских наук, врач-рентгенохирург лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** drkukushkin@gmail.com, **SPIN-код:** 4620-4652, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1702-2700>

Мартынов Леонид Александрович, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** leonid.martynov@gmail.com, **SPIN-код:** 5278-1343, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9013-2370>

Погребняков Игорь Владимирович, аспирант лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; **e-mail:** i.pogr@mail.ru, **SPIN-код:** 2533-4861, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Иванова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ имени Гельмгольца» Минздрава России

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, **e-mail:** ivola2003@list.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0089-0328>

Серов Юрий Александрович, врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** serov010@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0634-3314>

Яровая Вера Андреевна, аспирант отделения офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59а, **e-mail:** verandreevna@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Глеков Игорь Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиологическим НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** igor_glekov@mail.ru, **SPIN-код:** 9595-8107, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>

Виршке Эдуард Рейнгольдович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** virshke@mail.ru, **SPIN-код:** 8054-1162, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** dolgushinb@mail.ru, **SPIN-код:** 2623-8259, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий отделением хирургическим № 1, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующий кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Иммунотерапия и иммунопрофилактика некоторых видов рака: смена парадигмы

Теория развития науки, сформулированная Томасом Куном в 1962 г., предполагает периодическую смену парадигм, научную революцию, которая происходит тогда, когда одна или несколько господствующих фундаментальных теорий, получивших всеобщее признание и направляющих научные исследования и практическую деятельность на данном этапе, начинают колебаться под влиянием накопления фактов, не укладывающихся в эти теории. К началу 2000-х годов наступил кризис парадигмы химиотерапии в лечении рака, когда стало понятным, что данный подход имеет существенные ограничения не только вследствие своей токсичности, но и сомнительной эффективности для целого ряда опухолевых нозологий. Синтез новых химиопрепаратов не привел к изменению ситуации в онкологии, т.к. базировался на существующей концепции токсического воздействия на опухолевую клетку. Появление программ терапии с использованием антиCD20, антиGD2, ингибиторов протеинкиназ, эффективных при определенных нозологиях, а также доказательств наличия эффекта «трансплантат против опухоли» при аллогенных трансплантациях задали новый вектор развития для клиницистов. В настоящий момент все онкологические больные как бы подразделяются на 2 группы в зависимости от нозологии, распространенности, возраста и других, достаточно четко очерченных факторов риска. В первую группу входят пациенты, где применение химиотерапии позволяет достичь не менее 65–80% ≥ 5 -летней безрецидивной выживаемости. Во второй же группе 5-летняя безрецидивная выживаемость при применении современных химиотерапевтических программ не превышает 5–10%, а 3-летняя колеблется на уровне 20–25% без тенденции стабилизации на кривой выживаемости. Авторы статьи рассматривают варианты отказа от низкоэффективной парадигмы химио- и лучевой терапии для пациентов второй группы и предлагают рассмотреть для них разные подходы иммунотерапевтической направленности как с целью профилактики, так и собственно лечения рака.

Ключевые слова: иммунотерапия, иммунопрофилактика, рак, химиотерапия, дендритные вакцины.

(Для цитирования: Долгополов И.С., Чкадуа Г.З. Иммунотерапия и иммунопрофилактика некоторых видов рака: смена парадигмы. Онкопедиатрия. 2018;5(1):70–75. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1867)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существующая на настоящий момент парадигма терапии рака химиотерапевтическими агентами предполагает прямое токсическое воздействие на опухолевую клетку (на различных этапах ее клеточного цикла). Используются «клеточные яды», которые не действуют избирательно и имеют присущий всем токсическим веществам феномен «доза-эффект». Данный подход не только не использует и игнорирует существующие в организме механизмы иммунологического контроля, но и нарушает их. Более того, все химиотерапевтические агенты воздействуют на здоровые клетки, механизмы функционирования которых глобально едины с механизмом функционирования опухолевых клеток. В результате проведения химиотерапии имеют место острая токсичность на органы и системы, а также отдаленные побочные эффекты, в том числе и развитие вторичных опухолей. Химиотерапевтическая концепция прекрасно вписалась в существующие ранее подходы лечения рака (хирургия и лучевая терапия), предполагающие максимально радикальное воздействие на опухоль. Подход массированного наступления на «врага» и его уничтожения всеми доступными средствами, зачастую не считаясь «с собственными потерями», является притягательным и уклады-

вается в общую схему понимания человеческим разумом, как надо поступать со всем чужеродным и враждебным. Беда в том, что опухоль не является чужой для организма больного, развивается по тем же законам и использует те же клеточные механизмы роста, что и нормальные клетки.

СМЕНА ПАРАДИГМ

Несмотря на все недостатки химиотерапии, ни в коем случае не следует отказываться от нее в тех случаях, когда она эффективна. Просто следует признать, что существуют злокачественные новообразования, которые могут быть излечены с ее помощью, и новообразования, где химиотерапевтическое воздействие не даст ожидаемого эффекта. Если оглянуться на несколько десятилетий назад, то ясно видно, что в 80–90-х годах прошлого века произошел резкий скачок в увеличении выживаемости онкобольных за счет внедрения в широкую практику химиотерапевтических протоколов лечения опухолей. В целом, во взрослой онкологии выживаемость выросла в 2 раза, а в детской — в 3–3,5 раза. Однако общие цифры не отражают всей картины. Позитивные результаты были достигнуты в отношении далеко не всех нозологических единиц. Например, химиотерапия оказалась крайне эффективной при герми-

ногенных опухолях, острых лейкозах, лимфомах с высокой степенью злокачественности, лимфоме Ходжкина, большинстве детских солидных опухолей, но практически не оказывала влияния (если не считать некоторого увеличения общей выживаемости) на результаты лечения диссеминированных форм сарком мягких тканей, нейробластомы, остеосаркомы, глиом головного мозга, миеломной болезни, меланомы. Если в первой группе химиотерапия позволила в большинстве случаев полностью излечить пациентов и предупредить развитие рецидива, то во второй группе, увеличив на 1–3 года продолжительность жизни пациентов, она не дала плато на кривой выживаемости. При этом больные второй группы, как правило, не достигали полной ремиссии и непрерывно получали различные схемы терапии.

Следует признать, что возможности химиотерапии достигли своего предела к середине 2000-х годов. Дальнейшая ее дозовая эскалация не представляется возможной ни с использованием правильного тайминга, ни новых комбинаций, ни поддержки различными цитокинами, ни гемопозитических клеток. Новые химиопрепараты также не позволяют переломить эту тенденцию. Некоторое, не оказывающее существенного влияния на ситуацию в целом увеличение даже не столько выживаемости, сколько безрецидивных интервалов достигается за счет селекции групп пациентов и статистических ухищрений. Понимание этого

привело к тому, что в настоящее время активно раскрываются и изучаются механизмы регуляции клеточного цикла на уровне генома и эпигенома, синтезируются и внедряются в клинические исследования различные таргетные препараты и иммунотерапевтические схемы.

К сожалению, эти направления по прежнему находятся под подавляющим влиянием глобальной химиотерапевтической парадигмы лечения рака. Возможно, именно поэтому попытки совместить несовместимое, например проводить иммунотерапию дендритноклеточными вакцинами на фоне химиотерапии или воздействовать на блокаторы контрольных точек антителами к PD-1 или к CTLA-4, одновременно тотально подавляя иммунологический ответ химиопрепаратами, не приводят к значимым успехам. В проспективном рандомизированном исследовании ($n=502$), сравнивающем эффективность терапии диссеминированной меланомы в группах пациентов, получивших дакарбазин с плацебо или дакарбазин с ипилимумабом (анти CTLA-4), 2- и 3-летняя общая выживаемость составила 17,9; 28,5 и 12,2; 20,8% соответственно [1]. Благодаря статистическим методам разница в показателях достигла уровня значимости, однако плато на кривой выживаемости в основной группе отсутствовало, а разницы в частоте возникновения рецидивов не было отмечено. Более того, токсичность в группе дакарбазин-ипилимумаб была значимо выше, не гово-

Igor S. Dolgoplov, Georgy Z. Chkadua

Blockhin Medical Research Center of Oncology Moscow, Russian Federation

Immunotherapy and Immunoprophylaxis for Cancer Patients: Paradigm Shift

A concept of paradigm shift identified by Thomas Kuhn in 1962 implies a fundamental change in the basic concepts and experimental practices of a scientific discipline. A scientific revolution occurs, according to Kuhn, when scientists encounter anomalies that cannot be explained by the universally accepted paradigm within which scientific progress was made. In the beginning of the 21st century the oncologists faced with the crisis of chemotherapeutic approach to treating several neoplasms, especially in adults. The appearance of new chemotherapeutic drugs was not able to solve problem. At the same time new non-chemotherapeutic agents such anti CD20, anti GD2, protein kinase inhibitors proved their usefulness in some types of cancer. In the patients who underwent allogeneic stem cell transplants, the «graft-versus-tumor» effect was revealed to be beneficial for the recipient by eliminating residual malignant cells and to be used as a base for further immunotherapeutic modalities. There are two groups of cancer patients divided by effectiveness of chemotherapy and impact of used chemotherapeutic programs on patients' survival. Obviously, the patients must go on to benefit from chemotherapeutic protocols, if the 5- and more years disease-free survival reaches >65–80%. But in the patients with long-term survival <5–20% with no plate on disease-free survival curve, it seems to be reasonable to hold on the conventional chemotherapy and maybe radiotherapy, and to put at the forefront a new immunotherapeutic concept for treating such types of neoplasms. In the article we propose to think over the chemotherapeutic paradigm shift and consider some immunological options for patients with cancer who failed conventional treatment.

Key words: immunoprophylaxis, immunotherapy, cancer, chemotherapy, dendritic vaccines.

(For citation): Dolgoplov Igor S., Chkadua Georgy Z. Immunotherapy and Immunoprophylaxis for Cancer Patients: Paradigm Shift. *Onkopediatria*. 2018;5(1):70–75. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1867

ря о затратах на преодоление этой самой токсичности и саму терапию. Результаты приведенного исследования не отличались от всех предыдущих без применения ипилимумаба, где 2-летняя общая выживаемость колебалась от 10 до 20% [2–4]. Сходная тенденция отмечена в другом рандомизированном исследовании с участием 749 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших ипилимумаб в комбинации с паклитакселом и карбоплатином [5]. В исследовании не было достигнуто существенной разницы в показателях общей выживаемости основной группы по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию. Вместе с тем токсичность 3-й и 4-й степени была значимо выше в группе с ипилимумабом. Также в основной группе были получены более высокие показатели летальности, связанной с терапией. Основным уроком и итогом данных исследований, на наш взгляд, явился вывод о том, что не следует пытаться совместить несовместимое.

Кажущимся парадоксом является тот факт, что современные научные достижения, опирающиеся на высокие технологии, все чаще уводят от главной цели, а, вернее, идут к ней длинным, обходным путем, сосредотачиваясь более на процессе исследования, а не на достижении и осознании конечного результата. Значительно удобнее для ученого изучать роль одного гена, одного рецептора, одной молекулы. Этот же подход более показателен и перспективен для получения финансирования на работу, прост в написании отчетов и при формировании заключений по результатам. Он интересен и компаниям, производящим препараты и заказывающим данные исследования. К сожалению, данный подход не применим в тех случаях, когда мы имеем дело со сложными процессами, механизмы которых нами до конца не поняты или поняты примитивно, нередко ошибочно на каком-либо конкретном этапе. В частности, речь идет о механизмах иммунологического контроля, антигенной и рецепторной структуре опухоли и механизмах ее изменчивости в организме пациента со злокачественным новообразованием. К примеру, пептидные противоопухолевые вакцины могут вызвать иммунологический ответ только на определенный опухолеассоциированный антиген, который присутствует в опухолевых клетках. Беда в том, что клетки разных участков одной и той же опухоли могут сильно отличаться друг от друга, содержать разные мутации генов, а их антигенный набор количественно и качественно видоизменяется в процессе онкогенеза и лечения. Это может объяснять невысокую и вариабельную клиническую эффективность пептидных противоопухолевых вакцин при высокой трудоемкости и затратности их производства. Персонализация терапии рака, предлагаемая подавляющим большинством коллективов ученых и клиницистов, на настоящий момент упирается в ту же проблему изменчивости опухоли и решает краткосрочную задачу получе-

ния непосредственного ответа, но не изменяет исхода заболевания в целом. Определяя чувствительность опухолевых клеток к тем или иным химиотерапевтическим агентам или синтезируя и используя различные таргетные препараты под конкретные изменения, обнаруженные во взятых на анализ клетках опухоли, мы способствуем селекции опухолевых клонов, содержащих другие, отличные от первичной опухоли антигены и мутации. Персонализация терапии рака должна опираться не на сиюминутные структурные и функциональные изменения отдельных опухолевых клеток, а на универсальные механизмы иммунологических реакций.

Пришло время разделить в клинической практике все злокачественные новообразования по признаку химиочувствительности, а не только по нозологическим и гистологическим критериям. С одной стороны, продолжать использовать и совершенствовать протоколы на базе химиотерапии для тех групп больных и нозологий, где применение подобной стратегии позволяет достичь не менее 65–80% длительной истинной (не расчетной) 5-летней безрецидивной выживаемости. С другой — найти смелость отказаться от существующих химиотерапевтических подходов в тех группах больных, где 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 5–10%, а 3-летняя колеблется на уровне 20–25% без тенденции стабилизации на кривой выживаемости. В качестве модели для реализации новой нехимиотерапевтической концепции терапии опухолевых заболеваний мы предлагаем начать с нозологий, где уже показана положительная роль иммунологических и эпигенетических механизмов.

Речь прежде всего идет о пациентах с мультиформной глиобластомой головного мозга, меланомой, миеломной болезнью, немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы, раком желудка (аденокарциномой), нейробластомой и саркомами мягких тканей высокого риска. При этом следует разделять подходы к пациентам с макроскопически существующей опухолью и пациентам без таковой, находящимся в ремиссии (клинической и/или молекулярной), но имеющим плохой долгосрочный прогноз, связанный с развитием рецидива болезни в ближайшие 1–3 года.

Тактика в отношении пациентов с макроскопически видимой опухолью может предусматривать приготовление персонифицированных дендритноклеточных вакцин и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) на базе аутологичных клеток крови (или костного мозга) пациента и опухолевого материала, полученного в процессе оперативного вмешательства. Для снятия репрессии с Т-клеточного звена и повышения активности иммунного ответа целесообразно предусмотреть подключения к программной терапии блокаторов контрольных точек (антитела к PD-1 — ниволумаб или CTLA-4 — ипилимумаб). В этой группе пациентов следует отказаться

ся от одновременного применения химиотерапии в связи с развитием антагонистических эффектов на иммунитет. Химиолучевая терапия может быть использована при ряде нозологий не с целью активного воздействия на опухоль, а в качестве режима кондиционирования, для создания благоприятных условий для деятельности вводимых специфических аутологичных ЦТЛ, с которых и следует начинать иммунотерапию в этих случаях [6]. При этом следует предусмотреть различные способы введения ЦТЛ в зависимости от локализации опухоли и предполагаемой степени ее доступности к ЦТЛ (внутривенно, интратекально). Переход к дендритноклеточным вакцинам кажется целесообразным только после восстановления способности иммунной системы генерировать ответ на антигенную стимуляцию — через 1,5–2 мес после окончания химиотерапии. Примером последовательного использования химиолучевой и иммунотерапии является работа S. Rosenberg и соавт. [6], где 3- и 5-летняя выживаемость у 93 пациентов с метастатической меланомой, получивших иммунотерапию аутологичными опухольинфильтрирующими лимфоцитами, составила 36 и 29%, что по меньшей мере сравнимо с показателями, достигаемыми при применении программ с химиотерапией. У 20 пациентов, достигших полного ответа, показатели выживаемости в вышеуказанные сроки составили 100%. Токсичность была обусловлена не самой клеточной иммунотерапией, а препаратом интерлейкина 2, который вводился пациентам в высоких дозах. Согласно данным других исследований, химиолучевая подготовка пациентов не является обязательной для проведения эффективной иммунотерапии ЦТЛ. В исследовании J. Wolchok и соавт. [7], включавшем пациентов с меланомой III–IV стадии, получивших препараты антител к рецепторам CTLA-4 и PD-1, более чем в 50% случаев был достигнут длительный позитивный клинический ответ с существенным сокращением видимой опухоли. При этом только в 9% случаев терапия была прервана в связи с развитием острой токсичности. Ни одного случая смерти в связи с лечением не отмечено. Обнадешивающие результаты при отсутствии токсичности показала тактика иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин и при лечении пациентов с рецидивной и резистентной к химиотерапии мультиформной глиобластомой. У пациентов отмечены не только стабилизация и сокращение опухоли, но и значимое (в 3 раза) увеличение безрегрессивного интервала по сравнению с контрольной группой, а в ряде случаев резистентных к химиолучевой терапии глиом — и полная длительная (более 5–7 лет) ремиссия [8–10].

Используемая в настоящее время тактика в отношении пациентов, которые после комбинированной терапии достигли полной ремиссии, но риск рецидива заболевания у которых в первые 2–3 года составляет 70–80%, заключается

либо в пассивном наблюдении, либо в назначении им так называемой метрономной химиотерапии, которая не изменяет прогноза заболевания, но сопровождается выраженной токсичностью. Нам кажется, что назначение им профилактической персонифицированной иммунотерапии могло бы по меньшей мере существенно улучшить их качество жизни, а в перспективе — увеличить сроки безрецидивной выживаемости. При назначении иммунотерапии данной группе пациентов необходимо учитывать иммуносупрессию, имеющуюся у них после полученного химиолучевого лечения, и начинать с формирования адаптивного иммунитета путем применения ЦТЛ с переходом на дендритноклеточные вакцины через 1–3 мес. Материалом для производства дендритноклеточных вакцин и ЦТЛ может служить не только образец опухоли больного, как в случае меланомы, рака желудка и легкого, нейробластомы, но и ее сыворотка, содержащая опухолевые антигены, как в случае с миеломной болезнью. Вопрос о назначении этим пациентам блокаторов контрольных точек и других иммуномодулирующих агентов может рассматриваться и исследоваться в рамках клинических протоколов. В исследовании группы из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» риск прогрессирования заболевания у больных с меланомой III–IV стадий при применении только профилактической вакцины снизился на 55% по сравнению с контролем. За весь период исследования 23% пациентов профилактической группы (13 из 56 больных) остаются без признаков прогрессирования заболевания при медиане наблюдения 90 мес. При этом отмечаются высокое качество жизни, отсутствие токсичности и формирование плато на кривой безрецидивной выживаемости через 5 лет от начала терапии [11].

На настоящий момент пора задуматься о смене парадигмы лечения некоторых видов рака с химиотерапевтической на иммунотерапевтическую как относительно низкотоксичную, позволяющую осуществить персонифицированный подход к пациенту, имеющую широкую базу для развития, обеспечивающую хорошее качество жизни больным и показавшую свою эффективность в целом ряде исследований. Для этого необходимо формирование протоколов лечения, базирующихся именно на принципах иммунотерапии и исключающих химиолучевое лечение там, где оно своей эффективностью не продемонстрировало. Несомненно, что проведение иммунотерапевтических программ требует наличия клинической базы с современными лабораториями и специалистами в области культивирования клеток, иммунологии, молекулярной генетики и может быть реализовано только в специализированных центрах с высоким научным потенциалом. С целью изучения и оценки результатов иммунотерапии и иммунопрофилактики рака представляется необходимым создание референс-центра компетенции на базе крупного

федерального центра, задачами которого станут разработка методики, выработка программ иммунотерапии в зависимости от нозологии, создание клинических протоколов, обучение кадров и формирование структуры, способной удовлетворить потребности в иммунологических методах лечения и профилактики рака, в регионах на базе существующих научных и клинических учреждений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении следует отметить, что современные открытия в области генетических и эпигенетических механизмов регуляции как клеточного цикла, так и различных звеньев иммунитета в области функционирования иммунной системы и клеточной кооперации позволяют начать внедрять концепцию иммунотерапии рака в клиническую практику в рамках научно-исследовательских протоколов. Уже определены группы пациентов и нозологии, при лечении которых химиотерапия не позволяет достичь стойкой ремиссии и получить плато на кривой выживаемости. Однако мы, воспитанные на господствующей последние 35–40 лет парадигме, продолжаем упорно комбинировать различные химиопрепараты, хаотично включая в программы лечения те или иные иммунологические, эпигене-

тические и прочие опции, не желая отойти от привычных догм. К сожалению, нередко необходимость изменения системы взглядов на проблему последними замечают те, кто напрямую связан с данной проблемой. Так получается потому, что вектор развития современного человека в большинстве своем направлен только вперед. У него нет времени, а часто и желания остановиться и, подумав, изменить вектор направления движения или хотя бы подкорректировать его. Оглянувшись на весь прошлый опыт, на открытия и данные последнего десятилетия, следует признать, что концепция иммунотерапии некоторых видов рака имеет право на существование и дальнейшее развитие, ни в коем случае не заменяя химиотерапевтическую концепцию, но в качестве параллельной ветви терапии рака. Тем более что обе парадигмы не конкурируют между собой, но дополняют друг друга в деле борьбы с онкологическими заболеваниями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158–166. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
3. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1743–1751. doi: 10.1200/JCO.1998.16.5.1743.
4. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2083–2090. doi: 10.1200/JCO.1996.14.7.2083.
5. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3449–3457. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629.
6. Rosenberg S, Yang J, Sherry R, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4550–4557. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
7. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
8. Sakai K, Shimodaira S, Maejima S, et al. Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' tumor 1 in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurosurg*. 2015;123(4):989–997. doi: 10.3171/2015.1.JNS141554.
9. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(9):1499–1509. doi: 10.1007/s00262-013-1453-3.
10. Долгополов И.С., Чкадуа Г.З., Менткевич Г.Л. Роль и место иммунотерапии в детской онкологии: некоторые клинические примеры // *Иммунология гемопоза*. — 2015. — Т.13. — №1 — С. 63–78. [Dolgopolov IC, Chkadua GZ, Mentkevich GL. Does immunotherapy play role in the treatment of pediatric cancer: some clinical observations. *Immunologiya gemopoeza*. 2015;13(1):63–78. (In Russ).]
11. Петенко Н.Н., Михайлова И.Н., Чкадуа Г.З., и др. Вакциноterapia меланомы кожи дендритными клетками после хирургического лечения // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. — 2015. — №1 — С. 43–49. [Petenko NN, Mikhailova IN, Chkadua GZ, et al. Dendritic cell vaccine therapy of cutaneous melanoma after the radical surgery. *Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin*. 2015;(1):43–49. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** irdolg@rambler.ru, **SPIN-код:** 4312-9786,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Чкадуа Георгий Зурабович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории НИИ экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** gechkadua@yandex.ru,
SPIN-код: 9782-5612, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4633-049X>

Совещание главных внештатных детских специалистов онкологов субъектов ЦФО

23.03.18 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России состоялось совещание главных внештатных детских специалистов онкологов Центрального федерального округа (ЦФО). Совещание провел главный внештатный детский специалист ЦФО заместитель директора НИИ ДОГ по перспективному развитию к.м.н. М.Ю. Рыков. С приветственным словом и коротким обзором текущего момента в оказании специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями к участникам обратился академик РАН профессор В.Г. Поляков.

На совещании с докладом об основных статистических показателях, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг. в ЦФО, выступил М.Ю. Рыков.

В докладе содержался анализ оперативных отчетов органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан субъектов, входящих в состав ЦФО, в том числе с разбором основных ошибок, совершаемых при составлении отчетов.

С докладом, посвященным методикам расчета основных статистических показателей, выступила старший научный сотрудник группы онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России доктор биологических наук Е.М. Аксель.

В ходе дискуссии участники совещания отметили важность повышения достоверности статистических данных, а также необходимость внедрения электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями (регистра).



Участники совещания главных внештатных детских специалистов онкологов субъектов ЦФО

Санкт-Петербург
Park Inn by Radisson Прибалтийская
5 - 8 ИЮЛЯ 2018

IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

**4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ**

В РАМКАХ ФОРУМА СОСТОЯТСЯ СЕКЦИИ ПО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ:

- Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями
- Солидные опухоли у детей
- Гемобласты у детей
- Злокачественные опухоли головного и спинного мозга у детей

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов»
- Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ ФОРУМА:

- Научно-практические журналы «Онкопедиатрия» и «Вопросы современной педиатрии»

**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



WWW.FORUM-ONCO.RU

Тел.: +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс: (812) 596-89-47, E-mail: info@forum-onco.ru