

С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В НЕОНАТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. Москва, РФ

Неонатальная онкология является неизученной проблемой современной онкологии, в которой переплетены внутриутробный инцидент в индукции опухоли, материнский и детский микромеризм, постнатальная эволюция опухоли, генетика, биология развития, иммунологические взаимоотношения матери и ребенка, функциональная педиатрия, проблемы комплексной реабилитации ребенка после высокоинтенсивной терапии. Особенностью данной группы пациентов является наиболее высокий показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди детей всех возрастов (20–25 случаев на 100 000 детей против 14–15 случаев на 100 000 детского населения в других возрастных группах). В мире существует ограниченное число исследований по анализу результатов лечения ЗНО у детей первого года жизни. Целью настоящей работы явился анализ результатов работы Центра неонатальной онкологии на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Материалы и методы исследования: в анализ включен 381 ребенок первого года жизни с ЗНО за период с января 2012 по декабрь 2017 гг. (71 мес), мальчиков было 193 (63,9%), девочек – 188 (36,1%). Медиана возраста на момент первых клинических признаков – 1,7 мес (min 0,03 мес, max 12 мес), на момент постановки диагноза – 4,2 мес (min 0,07 мес, max 12,6 мес). В структуре заболеваемости преобладала нейробластома (более 62% случаев), примерно с одинаковой частотой встречались саркомы мягких тканей, нефробластома, гепатобластома, чуть реже злокачественная рабдоидная опухоль (6% случаев). Всем пациентам проводилось лечение согласно научно-исследовательским протоколам по конкретным заболеваниям. Результаты: было показано, что достижение высоких показателей общей выживаемости (ОВ) у пациентов с 4S стадией нейробластомы возможно при использовании дифференцированного терапевтического подхода в зависимости от наличия или отсутствия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) и причин, приведших к их развитию. При этом необходимо отметить, что у пациентов с наличием ЖУС на фоне органомегалии и отсутствием адекватного ответа на терапию 1-й линии могут потребоваться дополнительные терапевтические вмешательства с целью коррекции абдоминального компартмент-синдрома. Анализ пациентов группы высокого риска с гепатобластомой показал, что ОВ достигает 85,7%, а ОВ пациентов группы стандартного риска – 100%. Выживаемость пациентов с рабдоидными опухолями невысока и не превышает 25%, для данных пациентов проводится исследование генетических факторов риска. Заключение: успех в лечении был достигнут благодаря применению концепции деэскалации и эскалации терапии при различных ЗНО, а также доказывает важность генетических характеристик опухоли и предрасполагающих синдромов. Авторы показывают, что в настоящий момент без решения ключевых вопросов в организации помощи детям раннего возраста, страдающих ЗНО, качественного научного сопровождения и объединения пациентов в рамках российских или международных исследований добиться удовлетворительных результатов лечения не представляется возможным.

**Контактная информация:**

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – д.м.н.,  
проф., зам. генерального директора – директор  
ИУТМ ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 2314  
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru  
Статья поступила 19.02.18,  
принята к печати 6.06.18.

**Contact Information:**

Varfolomeeva Svetlana Rafaelevna – MD., prof.,  
Deputy Director General – Director of National  
Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Samora Mashel str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 2314  
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru  
Received on Feb. 19, 2018,  
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

**Ключевые слова:** дети, неонатальная онкология, злокачественные новообразования, мультидисциплинарная команда.

**Цит.:** С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев. Актуальные проблемы и междисциплинарные технологии в неонатальной онкологии. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 9–17.

S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumyantsev

## CURRENT PROBLEMS AND INTERDISCIPLINARY TECHNOLOGIES IN NEONATAL ONCOLOGY

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Neonatal oncology is an unexplored problem of modern oncology which combines intrauterine incident intumor in duction, maternal and children's microchimerism, tumor postnatal evolution, genetics, developmental biology, immunological relationships between mother and child, functional pediatrics, and complex rehabilitation of the child after high-intensity therapy. The peculiarity of this group of patients is the highest incidence rate of malignant neoplasms (MNP) among children of all ages (20–25 cases per 100 000 children vs. 14–15 cases per 100 000 children in other age groups). In the world, there are a limited number of studies on the analysis of MNP treatment results in children of the first year of life. Objective of this research – to analyze the results of work of neonatal oncology center on the basis of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev. Materials and methods: the study included 381 children of the first year of life with MNP for the period from January 2012 to December 2017 (71 months), 193 (63,9%) boys, 188 (36,1%) girls. The median age at the time of the first clinical signs was 1,7 months (min 0,03 months, max 12 months), at the time of diagnosis – 4,2 months (min 0,07 months, max 12,6 months). In morbidity structure, neuroblastoma prevailed (more than 62% of cases), sarcomas of soft tissues, nephroblastoma, hepatoblastoma, and rarely malignant rhabdoid tumors (6% of cases) were found with an equal frequency. All patients underwent treatment according to scientific research protocols for specific diseases. Results: the study showed high overall survival (OS) in patients with 4S neuroblastoma with a differentiated therapeutic approach depending on the presence or absence of life-threatening symptoms (LTS) and the causes that led to their development. At the same time, patients with LTS combined with organomegaly and lack of an adequate response to 1<sup>st</sup> line therapy, additional therapeutic interventions may be required to correct the abdominal compartment syndrome. Analysis of patients of high risk group with hepatoblastoma showed that OS reached 85,7%, and that of patients of the standard risk group was 100%. Survival rate of patients with rhabdoid tumors is low and does not exceed 25%; for these patients genetic risk factors are studied. Conclusion: the success in treatment was achieved through the application of the concept of deescalation and escalation of therapy for various MNP, that also proves the importance of tumor genetic characteristics and predisposing syndromes. Authors show that, at the moment, it is not possible to achieve satisfactory results of treatment without solving key issues in the organization of care for young children with MNP, quality scientific support, and uniting patients in Russian or international studies.

**Keywords:** children, neonatal oncology, malignant neoplasms, multidisciplinary team.

**Quote:** S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumyantsev. Current problems and interdisciplinary technologies in neonatal oncology. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 9–17.

Неонатальная онкология – неизученная проблема современной онкологии, в которой переплетены внутриутробный инцидент в индукции опухоли, материнский и детский микрохимеризм, постнатальная эволюция опухоли, генетика, биология развития, иммунологические взаимоотношения матери и ребенка, функциональная педиатрия, проблемы комплексной реабилитации ребенка после высокоинтенсивной терапии. Ни в одной области детской онкологии нет такой прочной и такой очевидной связи между всеми указанными дисциплинами.

Современные достижения в области педиатрии и специализированной онкологической помощи детям позволяют добиться существен-

ного улучшения результатов лечения у детей. Известно, что общая выживаемость (ОВ) при онкологических заболеваниях (ОЗ) у детей в развитых странах вплотную приблизилась к 80% [1]. Однако немногочисленные работы зарубежных авторов показывают, что в целом выживаемость у детей первого года жизни, страдающих ОЗ, хуже, чем в общей группе пациентов детского возраста [2].

Основной проблемой остается поздняя диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) у детей первого года жизни. Наши исследования показали, что даже при пренатальном обнаружении новообразования у плода новорожденные дети зачастую не были направлены к

врачу детскому онкологу и поступали в стационар с далеко зашедшими стадиями опухолевого процесса [3]. Невысокий научный потенциал, который вкладывается в исследование опухолей у детей раннего возраста, является не менее значимой проблемой. Отсутствие национального популяционного регистра детских ОЗ, основанного на морфологической диагностике опухолевого процесса, разрозненность и малочисленность групп больных приводят к непониманию возможности объединения данной группы пациентов в единую когорту с целью разработки и внедрения более щадящих методов лечения в тех случаях, когда это возможно, и значительной интенсификации терапии при необходимости. Кроме этого, создание биобанка опухолевого материала не только дает шанс для исследований в будущем, но и может обеспечить системный подход к молекулярно-биологическим исследованиям сегодня.

Проблема развивающегося организма ребенка состоит не только в переносимости терапии и в качестве жизни в момент ее проведения, проблема состоит в том влиянии на развитие ребенка, в частности нейрокогнитивное развитие, которое оказывает высокотоксичное системное лечение. Следующим вопросом, вытекающим из предыдущего, является вопрос о проведении онтогенетической реабилитации, направленной на сохранение правильного вектора развития ребенка [4].

Новорожденные и дети первого года жизни имеют самый высокий показатель заболеваемости (ПЗ) ЗНО среди детей всех возрастов, ПЗ в данной возрастной группе составляет 20–25 случаев на 100 000 детей соответствующего возраста против 14–15 случаев на 100 000 детского населения в других возрастных группах [5].

В антенатальном периоде и в течение первого года жизни встречаются почти все виды ЗНО, встречающиеся у детей. Различия состоят в частоте встречаемости различных новообразований, гистологических вариантов ЗНО у детей в данной группе, биологического поведения опухолей, клинического течения заболевания, диагностических подходов и тактике клинического лечения и реабилитации [6].

Причинами различий называют особенности роста и развития плода и новорожденных, в частности быстрая пролиферация клеток, низкая мутационная нагрузка опухоли. Большая пролиферативная активность большого массива незрелой ткани является дополнительным фактором развития ЗНО (например, при гепатобластоме).

Известно, что одинаковая генетическая абберация у детей первых месяцев жизни приводит к фенотипически различным видам опухоли, например транслокация  $t(12; 15)$ ,  $ETV6/NTRK3$  встречается при мезобластной нефроме и инфантильной фибросаркоме, при этом и гистологически картина при данных новообразованиях выглядит одинаково, и, по сути, заболевания различаются лишь по локализации опухоли. При этом данные заболевания отличаются не

только локализацией, но и характером биологического поведения и исходом заболевания [7, 8].

В данной возрастной группе имеются отличия в структуре заболеваемости ЗНО. На первое место выходят заболевания, относящиеся к истинно эмбриональным опухолям. Наиболее частые опухоли: тератома и нейробластома, саркомы мягких тканей, лейкозы, опухоли почек, опухоли ЦНС. При этом в ходе первого года жизни структура заболеваемости изменяется по месяцам. Например, нейробластома в структуре заболеваемости ЗНО у детей от 0 до 14 лет составляет 8% случаев, у детей от 0 до 12 мес – 27% случаев, у новорожденных – 54% случаев [9]. Кроме вышеуказанных различий, имеются феномены биологического поведения, не встречающиеся в старшем возрасте. К ним можно отнести феномен спонтанной регрессии (рис. 1) и феномен дозревания, которые наиболее часто встречаются у пациентов, страдающих нейрогенными ЗНО [10].

Роль врожденных аномалий развития, как фактора, увеличивающего риск заболевания ЗНО в раннем возрасте, обсуждалась уже давно. Основополагающей работой, охарактеризовавшей влияние данного фактора, стала статья М. Agha и соавт., опубликованная в журнале Cancer в 2005 г. [11]. В наших исследованиях также было показано, что риск развития ЗНО в группе детей, имеющих врожденные аномалии развития, существенно превышает риск развития ЗНО у здоровых детей [3, 12]. Вероятностные различия постепенно снижаются и полностью нивелируются в возрасте 3 лет. Таким образом, данные различия напрямую связаны с риском развития эмбриональных опухолей, которыми заболевают дети в указанных возрастных группах [11].

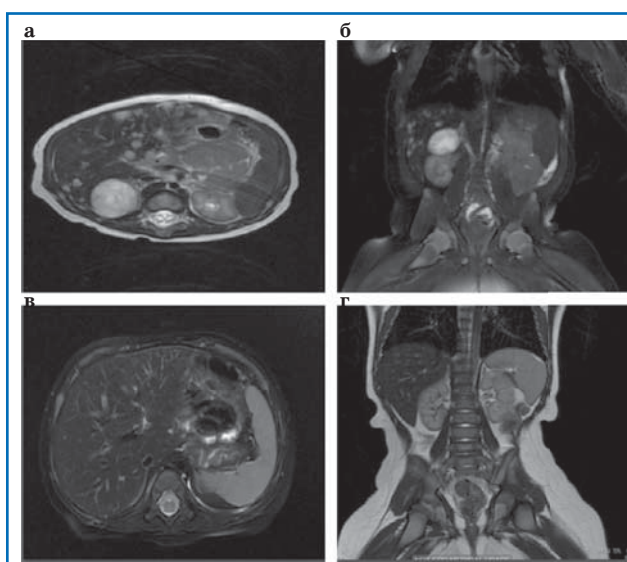


Рис. 1. Феномен спонтанной регрессии у ребенка 1 мес с 4S стадией нейробластомы с метастатическим поражением печени (период наблюдения 11 мес): а – инициальная КТ органов брюшной полости (аксиальная проекция); б – инициальная КТ органов брюшной полости (фронтальная проекция); в – контрольная КТ органов брюшной полости через 11 мес (аксиальная проекция); г – контрольная КТ органов брюшной полости (фронтальная проекция) (собственное наблюдение).



Лечебная тактика у новорожденных и детей первого года жизни принципиально отличается от тактики лечения детей старшего возраста. Диагностические пункции и биопсии солидных опухолей проводятся под наркозом с помощью микроинструментов и малоинвазивной эндоскопической техники. Поскольку опухолевый процесс часто захватывает смежные области, хирургия требует междисциплинарного подхода исполнения с использованием хирургов разных субспециальностей и владеющих техникой микрососудистых, эндоскопических, пластических, челюстно-лицевых, офтальмологических, нейрохирургических и других специальностей.

Проведение интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) у детей в раннем возрасте имеет целый ряд рисков и осложнений, которые связаны с влиянием высокотоксичных веществ на развивающийся организм. Наши представления о том, что происходит с миграцией клеточных масс у новорожденных, претерпевают существенные изменения. В недавно опубликованных исследованиях Paredes et al. (2016) показано, что в первые месяцы жизни происходит активное развитие лобных долей головного мозга [13]. Механизм: активная миграция нейронов вдоль боковых желудочков и кровеносных сосудов в передний мозг. Нарушение миграции приводит к нарушению нейрокогнитивного развития человека. Крупных исследований о влиянии высокотоксичных веществ на развитие ЦНС проведено не было, что связано как с малочисленностью групп пациентов со ЗНО в раннем возрасте в целом, так и с отсутствием для данной группы пациентов разработанных методик онтогенетической реабилитации.

Сегодня все большее внимание уделяется синдромам, предрасполагающим к развитию ЗНО у детей, генетическому и семейному консультированию. Известно, что патогенетические мутации у детей и подростков с ЗНО встречаются в 8,5% случаев (для сравнения – 1,1% в популяции). Наиболее частые мутации: *TP53*, *APC*, *BRCA2*, *NF1*, *PMS2*, *RB1*, *RUNX1* [14]. Так, у пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью вероятность генетического события (мутация гена *SMARCB1*) встречается в 60% случаев, у пациентов с плевропульмональной бластомой мутация гена *DICER1* вероятна в 70% случаев. Существенно реже у пациентов с гепатобластомой встречается мутация гена *APC* (5–10%), у пациентов, страдающих нефробластомой, мутация гена *WT1* встречается в 5–10% случаев заболевания [15]. В случае обнаружения подобных мутаций нам удается более точно прогнозировать характер течения заболевания и предположить долгосрочный прогноз у пациентов. Уже сегодня известно, что существует целая группа заболеваний, обусловленных мутацией гена *DICER1* (*DICER1*-синдром) [16]. Потенциально возможно рассматривать мутированный ген как мишень для таргетной терапии. В настоящее время ведется активный поиск таргетных препаратов.

Кроме этого, известна целая группа заболеваний, имеющих как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования, в структуре которых наблюдается высокий риск развития ЗНО. Например, при симптомокомплексе WAGR (связан с делецией 11p13), который проявляется аниридией, аномалиями мочеполовой системы, умственной отсталостью, риск развития нефробластомы составляет 50%; высок риск развития нефробластомы и гепатобластомы у пациентов, страдающих синдромом Беквита–Видемана и целой группы других заболеваний [15]. Таким образом, мы выделяем данную группу больных, как пациентов группы риска по развитию ЗНО, и считаем необходимым разработку и внедрение в практику системы динамического наблюдения данной группы пациентов.

Рассматривая вопрос о возможности использования современных иммунотерапевтических методов лечения ЗНО у детей раннего возраста, необходимо сказать, что в большинстве случаев эти опухоли имеют низкую мутационную нагрузку. То есть количество мутаций на определенном участке ДНК невелико по сравнению с опухолями у взрослых. Мутационная нагрузка прямо коррелирует с количеством неоантигенов, которые повышают вероятность иммунного ответа организма по отношению к опухолевым клеткам, опосредованного иммунными клетками-эффекторами. Известный феномен незрелости иммунного ответа со стороны клеток-эффекторов новорожденного ребенка, не встречавшихся ранее с иными чужеродными антигенами, еще более ухудшает вероятность адекватного ответа организма пациента на развитие опухоли и делает маловероятным успех современных иммунотерапевтических опций.

Основным научным и научно-организационным направлением, способным создать систему контроля детского рака в России, в частности у детей первого года жизни, является создание популяционного канцер-регистра, основанного на морфологической верификации опухоли (де-факто национальный референс-центр организован и начал работу с субъектами Российской Федерации) [17]. В этом случае удастся добиться качественной диагностики ЗНО у детей и мониторинга процесса лечения, на основе проведения многоцентровых исследований добиться оптимизации результатов лечения детей неонатального возраста и своевременной онтогенетической реабилитации ребенка [4].

Одним из примеров эффективного взаимодействия клиник в лечении ЗНО у детей первого года жизни является мультицентровый научный проект по диагностике и лечению младенческих лейкозов (руководитель к.м.н. Л.Г. Фечина), в исследовании участвуют 23 клиники Российской Федерации и 2 клиники Республики Беларусь. С 2006 г. в мультицентровом исследовании зарегистрированы 139 пациентов (примерно 15 пациентов в год), достигнуты показатели выживаемости, не уступающие крупным международным исследованиям. Так, ОВ составила 53%, а бессо-

бытийная выживаемость (БСВ) – 48% (медиана наблюдения 5,9 лет). Научный протокол данного исследования является оригинальным и широко цитируемым в мировой структуре. Он продемонстрировал свою выполнимость и невысокую токсичность в клиниках-участницах. Результаты протокола признаны международным медицинским сообществом, а в России коллективу авторов присуждена премия «Призвание» [18].

Таким образом, учитывая высокую актуальность, целью настоящей работы явился анализ результатов работы центра неонатальной онкологии на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

### Материалы и методы исследования

В кооперированные исследования, проводимые в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включен 381 ребенок первого года жизни, страдающих ЗНО, за период с января 2012 по декабрь 2017 гг. (71 мес). Все указанные исследования были одобрены локальным этическим комитетом и экспертным и ученым советами ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, родителями пациентов даны соответствующие информированные согласия. При распределении пациентов по полу мальчиков было 193 (63,9%), девочек – 188 (36,1%). Медиана возраста на момент первых клинических признаков – 1,7 мес (min 0,03 мес, max 12 мес). Медиана возраста на момент постановки диагноза – 4,2 мес (min 0,07 мес, max 12,6 мес), из них 65% пациентов – дети первых 6 месяцев жизни. В структуре заболеваемости преобладала нейробластома (более 62% случаев), примерно с одинаковой частотой встречались саркомы мягких тканей, нефробластома, гепатобластома, чуть реже злокачественная рабдоидная опухоль (6% случаев), что связано с положительной селекцией пациентов данной группы тяжелых заболеваний.

Среди других ЗНО у детей первого года жизни выделены две нозологические формы, имеющие разный подход к терапии: гепатобластома и злокачественная рабдоидная опухоль. Если в отношении гепатобластомы мы использовали принцип деэскалационной терапии (монотерапия цисплатином), то в отношении пациентов со злокачественными рабдоидными опухолями, напротив, нами применяется принцип эскалации терапии с оптимизированным таймингом ее проведения. В группе гепатобластомы зарегистрированы 30 детей. При распределении пациентов по полу девочек было 17 (56,7%), мальчиков – 13 (43,3%). Медиана возраста на момент первых клинических признаков – 1 мес (min 0,03 мес, max 11,2 мес). Медиана возраста на момент постановки диагноза – 7,9 мес (min 0,3 мес, max 11,7 мес). При распределении детей в зависимости от возраста на момент постановки диагноза большинству (33,3%) детей диагноз установлен в возрасте 10–12 мес жизни, 30% – в возрасте 0–3 мес, 23,3% – в возрасте 4–6 мес, 13,4% – в 7–9 мес. При распределении пациентов в зависимости от стадии по PRETEXT: 12

(40%) пациентов стадированы как PRETEXT II, 8 (26,7%) – PRETEXT I, 7 (23,3%) – PRETEXT III и 3 (10%) – PRETEXT IV. При распределении пациентов с гепатобластомой по группам риска: 76,7% пациентов составили группу стандартного риска, 23,3% пациентов – группу высокого риска.

В группе пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью зарегистрированы 18 детей. Медиана возраста на момент первых клинических признаков – 1,7 мес (min 0,03 мес, max 9,4 мес). Медиана возраста на момент постановки диагноза – 4,2 мес (min 0,43 мес, max 15 мес). При распределении пациентов в зависимости от возраста на момент постановки диагноза большинство пациентов (39%) составили возрастную группу 0–3 мес жизни, 28% составили группу 3–6 мес, 17% – 6–9 мес, 11% – старше 12 мес и 6% пациентов составили возрастную группу 9–12 мес. При распределении пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью в зависимости от локализации первичной опухоли: у большинства пациентов (39%) первичная опухоль локализовалась в мягких тканях, у 33% – в почке, у 17% – в печени, у 6% – в области малого таза, у 5% – в заднем средостении.

### Результаты

В отношении самой частой опухоли у детей первого года жизни – нейробластомы, нами продемонстрированы результаты, соответствующие международным стандартам эффективности терапии. Основной проблемой является лечение пациентов 4S стадии заболевания, которые имеют жизнеугрожающие симптомы (ЖУС) [19, 22]. Лечение данной группы больных является наиболее сложной задачей, которая требует применения всех возможных видов лечения (ПХТ, хирургическое вмешательство, лучевая терапия).

В анализ результатов лечения пациентов с 4S стадией нейробластомы включен 61 пациент с длительным периодом наблюдения (20 мес). Медиана возраста составила 2,9 мес (разброс 0,2–8,7 мес). При распределении по полу отмечено превалирование лиц мужского пола. Соотношение мальчики:девочки составило 1,7:1. При анализе распределения пациентов по локализации первичной опухоли показано, что надпочечники являлись самой частой локализацией поражения – 46 (75,4%) случаев, при этом у 19 (31,2%) пациентов диагностировано билатеральное поражение надпочечников. Амплификация гена *MYCN* выявлена у 5 (8,25%) пациентов с 4S стадией нейробластомы. Другие сегментарные молекулярно-генетические нарушения были выявлены у 5 (8,2%) пациентов, в 3 случаях диагностирована абберрация 1p и в 2 случаях – делеция 11q.

5 пациентов с выявленной амплификацией гена *MYCN* получали терапию для пациентов группы высокого риска. В группу наблюдения были включены 56 (91,8%) пациентов. ЖУС выявлены у 24 (42,9%) больных, при этом в 19 (79,2%) случаях они были обусловлены массив-

ной гепатомегалией, в 5 (20,8%) – размерами первичной опухоли. В 14 (58,3%) случаях на первом этапе проводилась ПХТ, в 10 (41,7%) случаях выполнена инициальная операция, у 6 (60%) пациентов – в объеме наложения декомпрессионной лапаростомы, у 3 (30%) пациентов – в объеме макроскопически радикального удаления опухоли, у одного (10,5%) – в объеме макроскопически нерадикального удаления опухоли. Наиболее грозным осложнением 4S стадии нейробластомы является массивная гепатомегалия, которая у ряда пациентов может приводить к развитию абдоминального компартмент-синдрома (АКС) и в дальнейшем к синдрому полиорганной недостаточности, вплоть до гибели пациента. Анализ собственных данных продемонстрировал, что у 9 (47,4%) из 19 пациентов с массивной гепатомегалией ПХТ было достаточно для контроля симптомов, при этом ни в одном случае не потребовалось проведения хирургического вмешательства с целью удаления первичной опухоли, 6 (66,7%) больным была наложена декомпрессионная лапаростома. В 5 (26,3%) случаях, помимо проведения ПХТ, для контроля над опухолевой пролиферацией потребовалось проведение локальной ЛТ на область печени [21]. 3 пациента из данной группы были также прооперированы. Медиана количества курсов ПХТ составила 2 (разброс 1–3). Необходимо подчеркнуть, что тяжесть состояния пациентов с массивной гепатомегалией и развитием АКС потребовала проведения терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в 6 случаях.

Таким образом, проведение ограниченного числа курсов ПХТ было достаточно для контроля симптомов, обусловленных органомегалией, у 47,4% больных, в сочетании с низкими дозами ЛТ – у 26,3% (рис. 2).

В группе пациентов без наличия ЖУС 9 (28,1%) больных изначально оставлены под динамическим наблюдением, при этом у 4 из них не отмечено прогрессирования опухолевого процесса, в одном случае у ребенка в возрасте 3 месяцев проведена плановая отсроченная операция. У 5 (55,6%) пациентов отмечена прогрессия заболевания, потребовавшая проведения специального лечения.

Медиана наблюдения за пациентами с 4S стадией без наличия амплификации гена *MYCN* составила 22,1 мес (разброс 1,5–73,1 мес). Живы 52 пациентов, 4 больных погибли – 2 от инфекционных осложнений после курса ПХТ, 2 – от рефрактерного течения заболевания, сопровождавшегося массивной гепатомегалией. БСВ составила 61,3%, ОВ была равна 92,2% (рис. 3).

В целом полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения высоких показателей ОВ у пациентов с 4S стадией нейробластомы при использовании дифференцированного терапевтического подхода в зависимости от наличия или отсутствия ЖУС и причин, приведших к их развитию. При этом необходимо отметить, что у пациентов с наличием ЖУС на

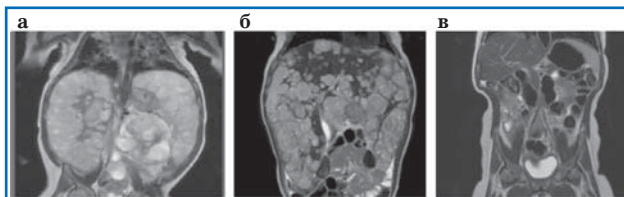


Рис. 2. Ребенок 1 месяца с диагнозом: нейробластома левого надпочечника, 4S стадии: а – инициальная МРТ органов брюшной полости (фронтальная проекция); б – МРТ органов брюшной полости через 2 недели после ЛТ (фронтальная проекция); в – МРТ органов брюшной полости через 8 мес после окончания терапии (фронтальная проекция).

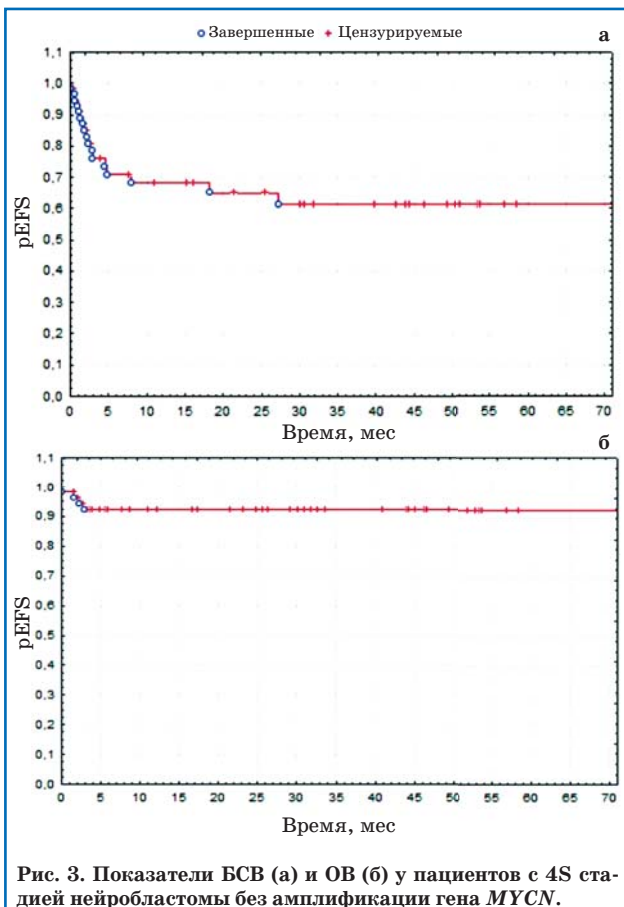


Рис. 3. Показатели БСВ (а) и ОВ (б) у пациентов с 4S стадией нейробластомы без амплификации гена *MYCN*.

фоне органомегалии и отсутствием адекватного ответа на терапию 1-й линии могут потребоваться дополнительные терапевтические вмешательства с целью коррекции АКС.

Анализ результатов лечения пациентов с гепатобластомой показал, что ОВ пациентов группы высокого риска составила 85,7%, БСВ – 68,6%. ОВ пациентов группы стандартного риска составила 100%, БСВ – 91,7%. 23 ребенка отнесены к стандартной группе риска, и им всем проводилась монотерапия препаратом платины с увеличенным интервалом между введениями. Все пациенты живы без признаков болезни. Медиана наблюдения 25,2 мес (рис. 4).

Все пациенты с ЗРО получали терапию по протоколу Euro-Hub. Учитывая быстропрогрессирующее течение заболевания, большая часть больных поступала в стационар с продвинутыми стадиями заболевания (рис. 5). Выживаемость данной группы пациентов невысока и не превышает 25% (рис. 6). Синдром, предрасполагающий к развитию злокачественной рабдоидной опухоли (Rhabdoid tumor predisposition syndrome



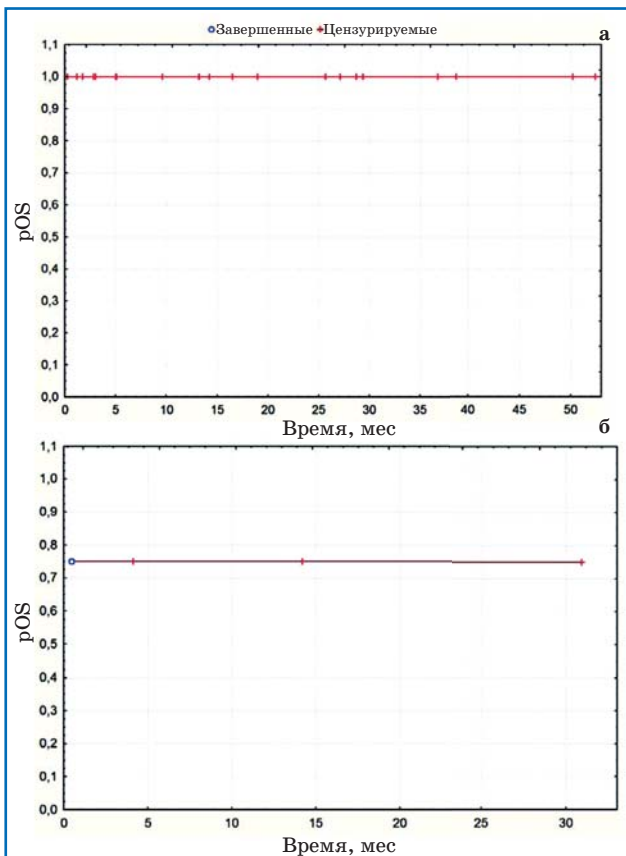


Рис. 4. Показатели ОВ у пациентов первого года жизни с гепатобластомой: а – группа стандартного риска (n=23), б – группа высокого риска (n=7).



Рис. 5. Ребенок 14 дней с диагнозом: экстракраниальная рабдоидная опухоль мягких тканей правой глазницы: а – начальная МРТ правой глазницы; б – МРТ правой глазницы через 3 года.

1 – RTPS1), выявлен у 3 детей. Выявленные герминальные мутации методом PCR: (с.669\_670del (р. C223\*, с.157 C-T (р. R53\*, с.843 G-A (р. W281\*)), являются оригинальными и описаны нами впервые. Редкие, суперорфанные заболевания у детей первого года жизни требуют объединения этих больных в крупные исследовательские группы, т.е. международной кооперации. Это позволит включить новые нозологические формы в готовящуюся к изданию ВОЗ МКБ11 и разработать персонализированную терапию для редких ЗНО у детей первого года.

### Обсуждение

Представленные результаты демонстрируют, что, несмотря на достигнутые успехи, терапевтические опции у больных первого года жизни с ЗНО ограничены и требуют междисциплинарной интеграции специалистов не менее 8 специальностей (включая врача детского онколога, детского хирурга, неонатолога и других специалистов). Показано, что интенсивная ПХТ, проводимая в

первые месяцы жизни, имеет мало предсказуемые последствия в развитии ребенка, прежде всего в нейрокогнитивном развитии. Принимая во внимание лимитированную возможность проведения иммунотерапии у детей данной возрастной группы, требуется поиск новых путей диагностики и лечения, особенно в отношении детей с высокостепенными опухолями с плохим прогнозом для жизни, в частности злокачественными рабдоидными опухолями.

Успех применения методов деэскалационной терапии показал возможность применения данного метода, в особенности при гепатобластоме. Для ряда опухолей возможно использование выжидательной тактики для достижения успеха. При этом длительное пребывание в стационаре, высокоинтенсивная терапия, нарушение моторно-психического развития ребенка диктуют необходимость проведения ранних и системных реабилитационных мероприятий и онтогенетической реабилитации. Реабилитация детей первого года жизни, вылеченных от рака, является неотъемлемой частью лечебного процесса и требует повторных курсов ее проведения. Основным принципом реабилитации является онтогенетический характер, что позволит ребенку последовательно пройти все стадии своего развития. Реабилитационные технологии необходимы как один из основных компонентов успеха терапии.

В исследовании было подтверждено, что, учитывая врожденный характер ЗНО у детей в данном возрасте, необходимо широко внедрять технологии пренатальной диагностики с последующим направлением беременных женщин для родоразрешения в медицинские центры, которые сотрудничают с центрами детской гематологии-онкологии, в которых может быть оказана медицинская помощь новорожденным с выявленным

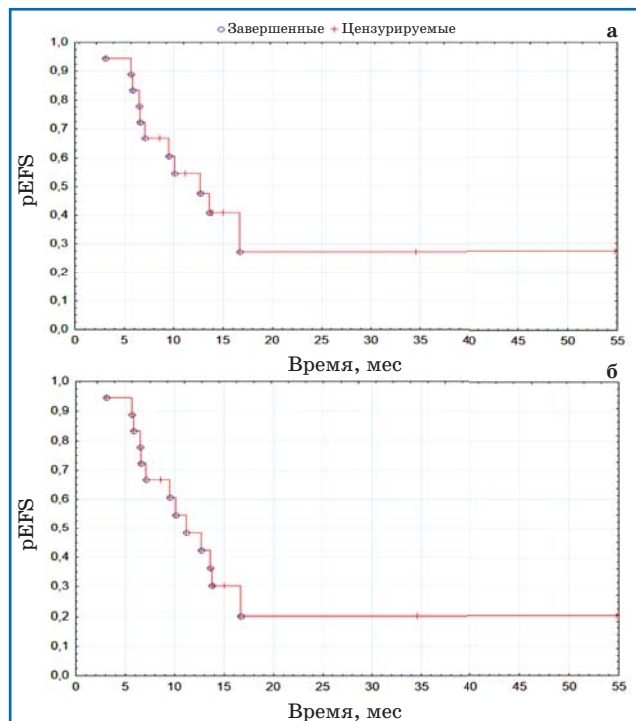


Рис. 6. Показатели ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов первого года жизни с экстракраниальной злокачественной рабдоидной опухолью (n=18).

объемным новообразованием. Примером такого скрининга может быть определение количества нативных Т- и В-клеток в пуповинной крови, оригинальные тесты для диагностики иммунодефицитов, разработанные в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В работе обсуждается вопрос о связи развития ЗНО у новорожденных и детей первого года жизни с внутриутробным инцидентом, который носит врожденный характер и чаще встречается в когорте пациентов, имеющих генетические заболевания и врожденные пороки развития. Механизмы внутриутробного канцерогенеза связаны с материнским и детским микрохимеризмом и генетическими дефектами клеточной регуляции, о чем с большой очевидностью свидетельствует положительная связь между развитием ЗНО у детей в раннем возрасте и врожденными пороками развития. Было показано, что ряд врожденных аномалий напрямую влияет на развитие ОЗ в последующем [11, 23].

### Заключение

Таким образом, в настоящий момент без решения ключевых вопросов в организации помощи детям раннего возраста, страдающих ЗНО, качественного научного сопровождения и объединения пациентов в рамках российских или международ-

ных исследований добиться удовлетворительных результатов лечения не представляется возможным. Особенное значение имеют пренатальные факторы, оказывающие большое влияние на исход заболеваний. Отмечено, что особые феномены опухолей у детей первого года жизни, которые были описаны ранее, подтверждают идею возможности восстановления клеточного гомеостаза за счет механизмов клеточной регуляции и клональной эволюции. Проявлениями подобных механизмов могут служить исходы таких заболеваний, как нейробластома, ретинобластома или острый миелоидный лейкоз у больных с синдромом Дауна. Научные и научно-клинические исследования, проводимые в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, имеют прямое отношение к концепции демографической политики России, так как в результате научной и клинической работы пациенты выздоравливают, вырастают и становятся активными членами общества и родителями. Здоровые дети у людей, выздоравливающих от ЗНО в детстве, – одна из приоритетных задач демографической политики и системы здравоохранения в целом.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960

### Литература

- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 35–47. doi: 10.1016/1470-2045(13)70548-5. Epub. 2013 Dec 5.
- Kaatsch P, Michaelis J. Epidemiological data on childhood malignancies in the first year of life. *Contrib. Oncol.* 1990; 41: 1–7.
- Zhang J, Walsh MF. Эффективность лечения нейробластомы у детей первого года жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015: 35.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Грачев Н.С., Нечеснюк А.В., Васильева Е.С., Варфоломеева С.П., Румянцев А.Г. Паспорт диспансерного наблюдения детей и подростков, завершивших терапию по поводу злокачественного новообразования. *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 146–153.
- Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980–2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2015.
- Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, Zimmermann A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr. Surg. Int.* 2003; 19 (7): 509–519. Epub. 2003 Sep 11.
- El Demellawy D, Cundiff CA, Nasr A, Ozolek JA, Elawabdeh N, Caltharp SA, Masoudian P, Sullivan KJ, de Nanassy J, Shehata BM. Congenital mesoblastic nephroma: a study of 19 cases using immunohistochemistry and ETV6-NTRK3 fusion gene rearrangement. *Pathology.* 2016; 48 (1): 47–50. doi: 10.1016/j.pathol.2015.11.007. Epub. 2015 Dec 18.
- Adem C, Gisselsson D, Dal Cin P, Nascimento AG. ETV6 rearrangements in patients with infantile fibrosarcomas and congenital mesoblastic nephromas by fluorescence in situ hybridization. *Mod. Pathol.* 2001; 14 (12): 1246–1251.
- Reaman GH, Bleyer WA. Infants and adolescents with cancer: special considerations. In: Pizzo P.A., Poplack D.G., eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 454–476.
- Brodeur GM, Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014; 11 (12): 704–713.
- Agha MM, Williams JI, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer.* 2005; 103 (9): 1939–1948.
- Муфтахова Г.М., Качанов Д.Ю., Панкратьева Л.Л., Шаманская Т.В., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.П. Роль внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года жизни. *Доктор.Ру.* 2015; 10 (111): 62–68.
- Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, Sandoval K, Rowitch DH, Xu D, McQuillen PS, Garcia-Verdugo JM, Huang EJ, Alvarez-Buylla A. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science.* 2016; 354 (6308): 38–39.
- Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Beckfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. N. Engl. J. Med. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. 2015; 373 (24): 2336–2334.
- Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, Doz F. Neonatal cancer. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (13): 609–620.
- Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015; 18 (6): 504–511.
- Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Добренков К.В., Варфоломеева С.П. Методология работы детского популяционного канцер-регистра. *Онкогематология.* 2009; 4: 51–60.
- Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Лагойко С.Н., Быданов О.И., Фечина Л.Г., Кондратчик К.Л., Инюшкина Е.В., Спичак И.И., Мансурова Е.Г., Асланян К.С., Пономарева Н.И., Мякова Н.В., Филимонова В.А., Тарасенкова А.А., Румянцев А.Г., Шамардина А.В., Стренева О.В., Постойкина М.А., Алейникова О.В. MLL-негативная острая лимфобластная лейкемия у младенцев. Клинические характеристики и возможности оптимизации химиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017; 4 (3): 17–26. DOI:10.17650/2311-1267-2017-4-3-17-26
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.П. Нейробластома 4S стадии (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 13 (2): 9–19.
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной



терапии нейробластомы у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2017: 64.

21. Муфтахова Г.М., Качанов Д.Ю., Панкратьева Л.Л., Шаманская Т.В., Нечеснюк А.В., Хамин И.Г., Варфоломеева С.Р. Применение лучевой терапии у детей с нейробластомой IVS стадии. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (3): 7–13.

22. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Феоктистова Е.В., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Муфтахова Г.М., Тальпов С.Р., Варфоломеева С.Р. Гетерогенность 4S стадии нейробла-

стомы: мультидисциплинарный взгляд. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 83–88. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88.

23. Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5,2 million children from Norway and Sweden. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 17 (3): 500–506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2630. Epub. 2008 Feb 22.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-17-22  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-17-22>

Ю.Г. Федюкова<sup>1</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>1</sup>, А.М. Попов<sup>2</sup>, Т.А. Макарова<sup>1</sup>, И.А. Гарбузова<sup>1</sup>,  
С.А. Боронина<sup>1</sup>, Н.А. Филатова<sup>1</sup>, Г.Р. Шаранова<sup>3</sup>, В.Н. Фокин<sup>4</sup>, М.А. Раков<sup>5</sup>,  
О.В. Макарова<sup>6</sup>, А.Н. Шапочник<sup>7</sup>, Л.И. Жарикова<sup>2</sup>,  
Ю.В. Румянцева<sup>2</sup>, А.И. Карачунский<sup>2</sup>

## ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ РАННИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ Т-КЛЕТОК: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЛЛ–МОСКВА–БЕРЛИН

<sup>1</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ детская городская больница № 1, г. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, г. Москва; <sup>3</sup>Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа «Нижневартовская областная детская клиническая больница», г. Нижневартовск; <sup>4</sup>ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново; <sup>5</sup>ГБУЗ «Брянская областная детская больница», г. Брянск; <sup>6</sup>ГБУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург; <sup>7</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, РФ



Несмотря на то, что выживаемость пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ) ниже, чем с В-линейным, прогноз при Т-ОЛЛ за последние годы, по данным разных кооперативных групп, значительно улучшился. Тем не менее, группа пациентов с Т-ОЛЛ неоднородна и внутри нее существуют подгруппы, прогноз в которых остается крайне неблагоприятным. Одним из таких вариантов является ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ от англ. early T-precursor), который представляет собой подтип Т-ОЛЛ и характеризуется плохим инициальным ответом на химиотерапию и высокой вероятностью развития рецидива заболевания. Целью настоящего исследования было установить особенности клинического течения ЕТР-ОЛЛ и его исходы у детей, которые получали лечение в соответствии с протоколами ОЛЛ-МБ 2008 и ОЛЛ-МБ 2015 за период с апреля 2011 г. по ноябрь 2017 г. В анализ были включены 19 пациентов в возрасте от 6 мес до 16 лет. Уровень лейкоцитов в дебюте заболевания колебался от  $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $390 \cdot 10^9/\text{л}$ . У 5 пациентов (26%) имела место большая опухолевая масса (лейкоцитоз более  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , гепатоспленомегалия). Поражение средостения было описано только у одного ребенка (5,2%), поражение ЦНС – у 4 (21%). Достижение I полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) у детей с ЕТР-ОЛЛ было зафиксировано у 10 (76%) из 13 пациентов. На момент написания работы 11 пациентов (61%) находятся в состоянии ПКГР I, один пациент (5,5%) – в состоянии ПКГР II. Продолжительность наблюдения составила от 4 мес до 7 лет (медиана 2 года 4 месяца). Частота развития рецидива в анализируемой группе больных была 22%. Случаев смерти на этапе индукции и «токсической» летальности зарегистрировано не было. Единственной причиной летальности была прогрессия заболевания, обусловленная резистентностью к проводимой химиотерапии. Таким образом, наше исследование показывает, что пациенты с ЕТР-ОЛЛ имеют неблагоприятный прогноз,

### Контактная информация:

Федюкова Юлия Геннадьевна – врач-гематолог  
отделения онкологии/гематологии и интенсивной  
химиотерапии Детской городской больницы № 1  
Адрес: Россия, 198205, Санкт-Петербург,  
ул. Авангардная, 14  
Тел.: (812) 735-49-81,  
E-mail: leukem.dgb1@gmail.com  
Статья поступила 7.05.18,  
принята к печати 17.07.18.

### Contact Information:

Fediukova Yulia Gennadievna – hematologist of  
Oncology/Hematology and Intensive Chemotherapy  
Department, City Children's Hospital № 1  
Address: Russia, 198205, St. Petersburg,  
Avangardnaya str., 14  
Tel.: (812) 735-49-81,  
E-mail: leukem.dgb1@gmail.com  
Received on May 7, 2018,  
submitted for publication on Jul. 17, 2018.