

Научно-практический журнал  
Российского общества детских онкологов

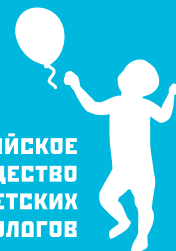
# Онкопедиатрия

2015 / том 2 / №2



# Онкопедиатрия

Российское  
общество  
детских  
онкологов



## Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.

ISSN 2311-9977

### Учредитель

Российское общество детских онкологов

### Главный редактор

Поляков В.Г., д.м.н., проф., академик РАН,  
Главный детский онколог МЗ РФ,  
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

Илюшина О.В.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

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

### Редакционный совет

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

Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.  
Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.  
Маякова С.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.  
Моисеев Е.И. (Москва), д.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., член-корр. РАН  
Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Пунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.  
Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Салтанов А.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Сигал С. (Лос-Анжелес, США), проф.  
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.  
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Суслёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.  
Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.  
Фечина Л.К. (Екатеринбург), к.м.н.  
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.  
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD  
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

85

### 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  
Волчек Галина Борисовна, театральный режиссер, народная артистка СССР, художественный руководитель Московского театра «Современник»  
Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ, президент Олимпийского комитета России  
Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России  
Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого московского государственного цирка  
Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской Республики  
Карпов Анатолий Евгеньевич, международный гроссмейстер, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин, трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ  
Маликов Дмитрий Юрьевич, народный артист России  
Меладзе Валерий Шотаевич, заслуженный артист России  
Миронов Евгений Витальевич, народный артист России  
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России  
Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ  
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России  
Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР  
Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР, Европы и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги  
Чаплин Всеволод Анатольевич, Председатель синодального отдела по взаимодействию Церкви и общества Московского Патриархата, настоятель московского храма Святителя Николая на Трёх Горах  
Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель – Объединенная металлургическая компания)



**ОМК·Участие**  
Благотворительный фонд

### 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,  
radonc\_journal@mail.ru

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

Редакция не несет ответственности за содер-  
жание рекламных материалов. Воспроизведе-  
ние или использование другим способом  
любой части издания без согласия редакции  
является незаконным и влечет ответствен-  
ность, установленную действующим законода-  
тельством РФ.

### Подписные индексы

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

### Электронная подписка на сайтах:

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

Отпечатано ООО «ХОМОПРИНТ»  
117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34.  
Тираж 2000 экземпляров.

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

Published from 2014

ISSN 2311-9977

### Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

### Editor

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

### Deputy editors

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

### Associate editor

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

### Executive secretary

Ilyushina O.V.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Publicity Department

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

### Address of editorial office

Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478

E-mail: [oncopediatria@yandex.ru](mailto:oncopediatria@yandex.ru);  
[radonc\\_journal@mail.ru](mailto:radonc_journal@mail.ru)

### Editorial council

Aleinkova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMarB (Minsk, Byelorussia)

Aliev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)

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

Baibarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow)

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

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

Boichenko E.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)

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

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

Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

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

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

Glybochko P.V., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

Gorelyshev S.K., MD, PhD, prof. (Moscow)

Graf N., prof. (Germany)

Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Baku, Azerbaijan)

Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)

Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)

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

Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)

Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

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

Kushlinskii N.E., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

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

Matveeva I.I., MD, PhD (Moscow)

Mayakova S.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

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

Moiseenko E.I., MD, PhD (Moscow)

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

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

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

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

Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)

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

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

Saltanov A.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Sigal S., prof. (Los Angeles, USA).

Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)

Solov'ev Yu.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Susuleva N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Tupitsyn N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Turabov I.A., MD, PhD, prof. (Arkhangelsk)

Ushakova T.L., MD, PhD (Moscow)

Shiryaev S.V., MD, PhD (Moscow)

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)

Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Yarovoi A.A., MD, PhD (Moscow)

### Board of Guardians

Chairman of Board of Guardians – His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill

Buinov A., People's Artist of Russia

Chaplin V., Chairman of Synodal Department on Interaction of Church and Society of Moscow Patriarchate, Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains

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

Malikov D., People's Artist of Russia

Meladze V., Honoured Artist of Russia

Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation

Mironov E., People's Artist of Russia

Naryshkin S., Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation

Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgan E., People's Artist of Russia

Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports

Volchek G., theatrical director, People's Artist of USSR, Creative Director of Moscow Theatre "Sovremennik"

Zapashnii A., People's Artist of Russia

Zapashnii A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus

Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation,

President of Olympic Committee of Russia

Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)

### Publisher

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



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

Registration number PI № FS77-55798.

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

### Subscription indices

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

### Electronic subscription on sites

[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Printed in the printing-office «KHOMOPRINT»

Miklukho-Maklaya, 34, Moscow, 117279

Number of printed copies: 2,000.

# ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / том 2 / № 2

## СОДЕРЖАНИЕ

### 89 ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

#### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.С. Фёдорова  
 91 **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Нечушкина, П.А. Керимов, Н.А. Кошечкина, Е.В. Михайлова  
 98 **РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОНАД**  
 Т.Р. Панфёрова, А.Л. Никулина, И.Н. Серебрякова, В.Г. Поляков  
 109 **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКТОПИРОВАННОЙ ТКАНИ ТИМУСА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ**

#### ОБМЕН ОПЫТОМ

- П.О. Румянцев, У.В. Румянцева  
 115 **ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ВАНДЕТАНИБОМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**  
 О.А. Кириллова, Л.Д. Волкова, Е.В. Михайлова, Е.В. Захарова, В.Г. Поляков, А.П. Казанцев  
 121 **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ИНТРАПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ**  
 Р.С. Исмаил-заде, А.О. Тарасик, А.Т. Шиманский, Д.В. Кочубинский  
 131 **ДЕСМОИДНЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ**  
 В.Г. Поляков, Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко, И.В. Глеков, Р.В. Шишков, Т.Т. Валиев, И.В. Нечушкина, Ю.В. Шишкин  
 139 **ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- А.Е. Соловьёв, В.В. Моргун, А.П. Пахольчук  
 145 **ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ**  
 М.Ю. Рыков, О.А. Кириллова, В.В. Дайлидидзе, Н.Н. Субботина, Е.В. Михайлова, В.А. Черкасов, В.Г. Поляков  
 149 **АНОМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

#### СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- Е.М. Аксель  
 154 **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ. СТАТИСТИКА**

#### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- А.Е. Соловьёв, В.В. Моргун, И.А. Маловичко, А.П. Пахольчук  
 158 **МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ**

#### ОБЗОРЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

- 162 **ВНЕОЧЕРЕДНОЙ СЪЕЗД НАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПАЛАТЫ**  
 163 **28-Й ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ (29 АПРЕЛЯ – 1 МАЯ 2015 г.)**  
 164 **ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГРУПП НИЗКОГО И СРЕДНЕГО РИСКА**

#### ДАРИТЕ ДЕТАМ РАДОСТЬ!

- 165 **МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕНЬ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ В НИИ ДОГ РОНЦ**

#### ИНФОРМАЦИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 168 **VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**



# ONKOPEDIATRIA / 2015 / volume 2 / № 2

## CONTENTS

89	<b>OVERVIEW OF FOREIGN JOURNALS</b>
	<b>LITERATURE REVIEW</b>
	A.S. Fedorova
91	<b>MINIMAL DISSEMINATED AND MINIMAL RESIDUAL DISEASE ASSESSMENT IN CHILDHOOD NON-HODGKIN LYMPHOMAS: REVIEWING LITERATURE</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	I.V. Nechushkina, P.A. Kerimov, I.V. Kaminskaya, N.A. Koshechkina, E.V. Mikhailova
98	<b>THE ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH GONADAL GERM CELL TUMORS</b>
	T.R. Panferova, A.L. Nilulina, I.N. Serebryakova, V.G. Polyakov
109	<b>THE ULTRASOUND DIAGNOSIS OF ECTOPIC THYMUS TISSUE IN THE THYROID GLAND IN CHILDREN</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
	P.O. Rumyantsev, U.V. Rumyantseva
115	<b>TARGETED THERAPY WITH VANDETANIB MEDULLARY THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</b>
	O.A. Kirillova, L.D. Volkova, E.V. Mikhailova, E.V. Zakharova, V.G. Polyakov, A.P. Kazantsev
121	<b>CLINICAL FEATURES AND RADIOLOGY OF INTRAPARAVERTEBRAL NEUROBLASTOMA IN CHILDREN</b>
	R.S. Ismail-zade, A.O. Tarasik, A.T. Shimanski, D.V. Kochubinski
131	<b>DESMOID TUMORS IN CHILDREN</b>
	V.G. Polyakov, N.A. Susuleva, E.I. Boychenko, I.V. Glekov, R.V. Shishkov, T.T. Valiev, I.V. Nechushkina, J.V. Shishkin
139	<b>HISTORY OF PEDIATRIC ONCOLOGY ACADEMIC DEPARTMENT</b>
	<b>CLINICAL CASE</b>
	A.E. Solovev, V.V. Morgun, A.P. Pakholchuk
145	<b>FEATURES OF NEUROBLASTOMAS IN CHILDREN</b>
	M.Yu. Rykov, O.A. Kirillova, V.V. Dailidite, N.N. Subbotina, E.V. Mikhailova, V.A. Cherkasov, V.G. Polyakov
149	<b>ABNORMAL ANATOMY OF THE VENA CAVA SUPERIOR: A CLINICAL CASE</b>
	<b>STATISTICAL DATA</b>
	E.M. Aksel
154	<b>CHILDHOOD CANCER. STATISTICS</b>
	<b>SHORT REPORTS</b>
	A.E. Solovev, V.V. Morgun, I.A. Malovichko, A.P. Pakholchuk
158	<b>MEDULLOBLASTOMAS IN CHILDREN</b>
	<b>REVIEWS OF SCIENTIFIC EVENTS</b>
162	<b>EXTRAORDINARY CONGRESS OF NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION</b>
163	<b>28TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN MUSCULO-SKELETAL ONCOLOGY SOCIETY (April 29 - May 1, 2015)</b>
164	<b>TREATMENT OF CHILDREN WITH NEUROGENIC TUMORS OF LOW AND MEDIUM RISK GROUPS</b>
	<b>BRING HAPPINESS IN CHILDREN'S LIFE</b>
165	<b>INTERNATIONAL CHILDREN'S DAY AT FSBSI «N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER»</b>
	<b>FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS</b>
168	<b>THE 6<sup>TH</sup> CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRIC ONCOLOGISTS</b>

## ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ ДЕТЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ СРЕДОСТЕНИЯ

(по материалам: Liu Y. Outcome and Clinical Risk Factors in 110 Chinese Neuroblastoma Patient. *Advances in Neuroblastoma Research Information Book. Overview. Program. Abstracts.* POC075).

**Н**ейробластома — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального периода жизни из нейробластов нервного гребня. На прогноз заболевания оказывают влияние возраст пациента, стадия заболевания, гистологические и биологические особенности опухоли. Группа ученых из Китая проанализировала факторы риска в группе пациентов с нейробластомой средостения и сравнила их с показателями у пациентов с нейробластомами других локализаций.

С марта 2008 по сентябрь 2012 г. в 4 госпиталях, прикрепленных к Китайскому медицинскому университету (Университет Карнеги–Меллона), зарегистрировано 110 детей с нейробластомой: у 26 опухоль была в средостении, у 84 — имела другие локализации. Сравнили клинические проявления, опухолевые маркеры, биологические прогностические факторы риска медиастинальных нейробластом и нейробластом с другими локализациями.

Средний возраст на момент установки диагноза у пациентов с нейробластомой средостения составил

25,5 мес, что было аналогично возрасту пациентов с нейробластомами других локализаций. Клинические проявления болезни на момент установки диагноза имели 88,5% пациентов с нейробластомой средостения и 60,7% — с нейробластомами других локализаций ( $p < 0,05$ ). Стадии I и II в группе медиастинальных нейробластом были установлены в 34,6% случаев, что выше, чем в группе с патологией других локализаций — 8,3% ( $p < 0,05$ ). Уровень нейронспецифической энолазы в группе медиастинальных нейробластом был выше 100 нг/л только в 24,1% случаев, и оставался ниже, чем у 86,1% пациентов с нейробластомой другой локализации. У всех пациентов с нейробластомой средостения амплификация гена *N-тус* была ниже 10 копий, тогда как у пациентов с другими локализациями амплификация гена больше 10 копий была зарегистрирована в 23,1% случаев ( $p < 0,05$ ). Четырехлетняя бессобытийная выживаемость составила 80% в группе медиастинальных нейробластом и 44% в группе остальных локализаций. Во всех случаях с локализованными опухолями выживаемость составила 100%, что однозначно выше показателя других групп (82%).

На основании полученных данных сделан вывод, что большинство пациентов с нейробластомой средостения диагностируются на более ранней стадии заболевания и имеют более благоприятные биологические прогностические факторы и прогнозы, чем пациенты с нейробластомой других локализаций.

Подготовлено А.В. Хижниковым

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМА РИСКАДАПТИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЕ

(по материалам: Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. Risk-adapted Craniospinal Radiotherapy Followed by High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 813–20).

**О**пухоли центральной нервной системы находятся на втором месте в структуре заболеваемости детей злокачественными опухолями, уступая острым лейкозам. В настоящее время проводятся фундаментальные исследования, направленные на выявление молекулярно-биологических особенностей данных опухолей и поиск таргетных препаратов. Результаты терапии детей с медуллобластомой, включающей в себя адъювантную лучевую с последующей химиотерапией длительностью 1 год, остаются неудовлетворительными для больных групп высокого риска. Целью исследования явилась оценка эффективности режима терапии с рискадаптированной лучевой и последующей высокодозной химиотерапией, проводимой в более короткие сроки.

После удаления опухоли пациенты были разделены на 2 группы — среднего (объем остаточной опухоли  $< 1,5 \text{ см}^3$ ) и высокого (объем остаточной опухоли  $> 1,5 \text{ см}^3$ , наличие метастазов) риска. Все пациенты получали рискадаптированную краниоспинальную лучевую терапию (23,4 Гр в группе среднего риска, 36,0–39,6 Гр в группе высокого риска) с последующими 4 курсами высокодозной полихимиотерапии циклофосфамидом. Проводился регулярный динамический контроль опухоли и токсичности проводимого лечения. Основной целью исследования стала оценка 5-летней бессобытийной и общей выживаемости.

Из 134 детей, включенных в исследование (86 детей — средний риск, 48 — высокий риск), 119 получили полный объем терапии согласно протоколу.

Летальных случаев, связанных с лечением, не было. Пятилетняя общая выживаемость составила 85% (95% CI 75–94) у детей в группе среднего риска и 70% (54–84) в группе высокого риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 83 (73–93) и 70% (55–85), соответственно.

Таким образом, авторы делают вывод, что рискадаптированная лучевая терапия с последующей высокодозной полихимиотерапией позволяют улучшить результаты лечения детей с медуллобластомой высокого риска.

Подготовлено Е.Г. Медведевской

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САРКОМОЙ ЮИНГА

(по материалам: Khoury J.D. Ewing Sarcoma Family of Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2005; 12 (4): 212–20)

**О**пределение современных факторов прогноза — важное направление развития современной детской онкологии. В работе представлены различные хромосомные транслокации, затрагивающие ген *EWS* и одну из частей факторов транскрипции при саркоме Юинга. Транслокация  $t(11;22)(q24;q12)$  является наиболее частой и приводит к формированию химерного белка *EWS-FLI1*, который способствует образованию опухоли путем модуляции экспрессии специфических генов. Опухоли могут состоять из одинаковых низко-

дифференцированных клеток, а также из больших, морфологически гетерогенных клеток с разной степенью нейроэктодермальной дифференцировки. Экспрессия *CD99* выявляется практически во всех случаях саркомы Юинга и служит маркером при выполнении иммунной панели, который исключает другие рассматриваемые дифференциальные диагнозы. Молекулярные диагностические тесты используются для определения специфичных для опухоли Юинга транслокаций, включая RT-PCR- и FISH-диагностику. Лечение, используемое для пациентов с саркомой Юинга, включает химиотерапию и хирургическое вмешательство с/без применения лучевой терапии. В настоящее время для пациентов с саркомой Юинга наиболее значимым фактором, влияющим на прогноз, является распространенность опухоли или наличие метастазов.

Подготовлено В.В. Хайрулловой

## ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

(по материалам: Greengard E.G., Mosse Y.P., Liu X. et al. Safety and Tolerability of Crizotinib in Combination with Chemotherapy for Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 10058).

**П**рименение таргетных препаратов — одно из перспективных направлений развития детской онкологии. Специалисты из Группы по изучению детской онкологии (Children's Oncology Group) представили результаты I фазы клинического исследования по применению кризотиниба в лечении рецидивов/рефрактерных форм солидных опухолей и анапластической крупноклеточной лимфомы у детей.

Кризотиниб относится к таргетным препаратам, из группы малых молекул, ингибирующих *c-Met/HGFR*, *ALK* и *ROS1* рецептор тирозинкиназы. В ходе исследования изучалась безопасность и переноси-

мость препарата в дозе 280 мг/м<sup>2</sup> у детей с рецидивами/рефрактерными формами солидных опухолей и анапластической крупноклеточной лимфомы. Кризотиниб в сочетании со стандартной терапией, применяемой при лечении рецидивов солидных опухолей, назначался при обнаружении aberrаций *ALK*. В группу А были включены пациенты детского возраста, которым проводилось лечение по следующей схеме: кризотиниб, топотекан и циклофосфамид, в группе Б — кризотиниб, винкристин и доксорубицин.

В исследование было включено 22 пациента, результаты оценены у 17. Доза кризотиниба в группе А составила 215 мг/м<sup>2</sup> (у 2 больных отмечалась выраженная диарея и дегидратация); в группе Б — 280 мг/м<sup>2</sup> (среди побочных эффектов отмечались тошнота, дегидратация, удлинение интервала QT). Высказано предположение, что подобные побочные эффекты могли быть обусловлены вкусовыми качествами пероральной формы препарата. Исследователи планируют продолжение работы и, вероятно, изменят форму введения лекарственного средства.

Подготовлено Т.Т. Валиевым

## УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ

(по материалам: Radzikowska J., Kukwa W., Kukwa A. et al. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in Children. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015; 19 (2): 98–107).

**Р**абдомиосаркома (РМС) — наиболее частая опухоль мягких тканей у детей. В 40% случаев локализуется в области головы и шеи. В работе представлена эволюция подходов в терапии РМС, которая является комплексной и включает полихимио-, лучевую терапию и хирургическое вмешательство. Прогресс, достигнутый в области онкологии за последние десятилетия, значительно улучшил прогноз при РМС. Пятилетняя выживаемость, по данным IRS-IV, повысилась до 73% в 2001 г. (25% — в

1970 г.). Исход заболевания зависит от первичной локализации опухоли, клинической стадии, гистологического типа новообразования и возраста больного на момент постановки диагноза. Значительные успехи в лечении этих опухолей достигнуты в результате создания стандартизированных протоколов терапевтического лечения. Сравнение результатов в больших группах пациентов привело к увеличению числа больных с полной ремиссией. Выживаемость пациентов с РМС повысилась также благодаря поиску новых терапевтических методов и созданию современных лекарственных средств, которые по-прежнему играют важную роль не только для улучшения результатов лечения, но и в случаях диагностики заболевания на поздних стадиях или при неблагоприятных локализациях опухоли.

Подготовлено Д.А. Булетовым

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1339

А.С. Фёдорова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии  
Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

## Клиническое значение и методы определения минимальной диссеминированной и минимальной остаточной болезни при неходжкинских лимфомах у детей: обзор литературы

Несмотря на хорошие результаты лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и более низкую токсичность современных версий терапевтических протоколов, частота рецидивов остается практически неизменной, и прогноз при возврате заболевания в большинстве случаев неблагоприятный. Одним из наиболее весомых предикторов развития рецидива может служить оценка минимальной диссеминированной и минимальной остаточной болезни. Учитывая гетерогенность и относительную редкость НХЛ, необходимы крупные исследования для установления приоритетной мишени, метода ее определения, порога позитивности и контрольных точек исследования для каждого варианта НХЛ.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, дети.

(Для цитирования: Фёдорова А.С. Клиническое значение и методы определения минимальной диссеминированной и минимальной остаточной болезни при неходжкинских лимфомах у детей: обзор литературы. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 91–97. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1339)

91

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на хорошие результаты лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей, прогноз при рецидиве заболевания в большинстве случаев неблагоприятный. Достигнутые в 90-х гг. прошлого столетия показатели выживаемости 75–90% в зависимости от стадии НХЛ и морфологическо-

го варианта не были улучшены в дальнейшем при использовании современных версий терапевтических протоколов, но позволили снизить токсичность лечения и минимизировать управляемую летальность [1–5]. Однако частота рецидивов практически не изменилась и составляет при разных нозологических формах от 5 до 30%. Современные

A.S. Fedorova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

## Minimal Disseminated and Minimal Residual Disease Assessment in Childhood Non-Hodgkin Lymphomas: Reviewing Literature

*In spite of good treatment results of childhood Non-Hodgkin lymphomas (NHL) and lower toxicity of current chemotherapy regimens relapse rate remains the same and prognosis after disease failure is mostly unfavorable. Minimal disseminated and minimal residual disease analysis may be useful as the strong predictor of lymphoma recurrence. Due to the rarity and heterogeneity of NHL large studies need to be performed to determine the priority target, the best method for its detection, positivity cut-off and timepoints for minimal disease assessment in every NHL type.*

**Key words:** Non-Hodgkin lymphomas, children.

(For citation: Fedorova A.S. Minimal Disseminated and Minimal Residual Disease Assessment in Childhood Non-Hodgkin Lymphomas: Reviewing Literature. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 91–97. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1339)



исследования направлены на изучение эффективности и внедрение в клиническую практику новых химиотерапевтических, иммунных и таргетных препаратов, с одной стороны, и дальнейший поиск клинических и биологических факторов прогноза как предикторов прогрессии или рецидива заболевания — с другой.

Являются ли инициальное субмикроскопическое поражение костного мозга (КМ) или определяемые циркулирующие опухолевые клетки в периферической крови (ПК), называемые минимальной диссеминированной болезнью (МДБ), значимым фактором прогноза при НХЛ у детей? Имеет ли клиническое значение скорость элиминации лимфомных клеток из КМ и ПК в процессе лечения? Может ли МДБ или минимальная остаточная болезнь (МОБ) стать новым критерием стратификации и определить группу пациентов с неблагоприятным или, наоборот, благоприятным прогнозом? Какая мишень является возможной и оптимальной для каждого варианта НХЛ, каким методом и в каких временных точках на лечении ее целесообразно определять, а также какой уровень МОБ считать пороговым для позитивности? Учитывая гетерогенность и относительную редкость патологии, ответ на каждый из этих вопросов требует проведения многолетних мультицентровых исследований.

### **ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ДИССЕМИНРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ**

Основными методами определения МДБ и МОБ при НХЛ у детей являются проточная цитофлуориметрия (ПЦ), позволяющая установить aberrантный иммунофенотип лимфомных клеток; флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) для визуализации реаранжировок известных генов, а также качественная и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) слитных/перестроенных генов и/или их транскриптов, в том числе с использованием пациентспецифичных праймеров (для определения клональных перестроек иммунорецепторов или реаранжировки *MYC-IgH*).

У каждого метода есть достоинства и недостатки: FISH — прост, доступен, но имеет весьма низкую чувствительность (до  $10^{-3}$ ), обусловленную прежде всего самим исследователем (точнее количеством посчитанных ядер). Чувствительность ПЦ и ПЦР существенно выше — до  $10^{-4-6}$ . При сравнении чувствительности данных методик — четырехцветной ПЦ и ПЦР — с пациентспецифичными праймерами (VDJ-регион тяжелой цепи иммуноглобулина) было выявлено, что компонент сравним на ранних этапах терапии, однако в дальнейшем показатель становился выше, что связано с большей стабильностью молекулярных мишеней.

### **Полимеразная цепная реакция и проточная цитофлуориметрия**

При острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) у детей определение количества лейкозных клеток в КМ на разных этапах полихимиотерапии (ПХТ) методами ПЦ или ПЦР доказало свое значение, и уровень МОБ при этом является независимым фактором прогноза и используется как критерий стратификации пациентов для редукции или интенсификации лечения (дополнительные введения антрациклинов или проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) [6–9]. При ОЛЛ методом выбора детекции МОБ на этапе индукционной ПХТ является многоцветная ПЦ, чувствительность метода составляет  $10^{-4}$ , а пороговым уровнем для благоприятного прогноза на 15-й день лечения считают 0,1% лейкозных клеток от миелокариоцитов КМ [10–12]. На более поздних этапах лечения ОЛЛ для мониторинга МОБ предпочтительнее использовать молекулярные методы [13].

К настоящему времени опубликованы результаты ряда исследований по анализу МДБ и МОБ при различных вариантах НХЛ у детей, однако группы пациентов немногочисленны, и полученные данные имеют больше методологическое значение и определяют направления для дальнейших исследований.

При лимфобластной лимфоме (ЛЛ) морфологический субстрат идентичен таковому при ОЛЛ, но фенотипически приблизительно 80% ЛЛ имеют Т-клеточное происхождение. При Т-ЛЛ морфологические признаки опухолевого поражения КМ выявляются у 20–30% пациентов, при В-ЛЛ — примерно у 10% [1, 2, 14]. Однако различия между лимфомными клетками и нормальными лимфоидными предшественниками нечеткие, что затрудняет диагностику диссеминированных форм. Субмикроскопически опухолевые клетки в КМ или ПК у пациентов с ЛЛ можно определять методами ПЦ и ПЦР, используемыми для мониторинга МОБ при ОЛЛ.

В исследовании Группы по детской онкологии (Children's Oncology Group, COG) методом ПЦ определены лимфомные клетки в КМ и ПК у 99 детей с Т-ЛЛ при постановке диагноза, а также в ПК 42 пациентов на этапах лечения [15]. В результате в 72% случаев в КМ были выявлены опухолевые клетки в количестве от 0,01 до 31,6% (медиана 0,22%) от всех мононуклеаров, в том числе у 68% пациентов со II–III стадиями заболевания. Пациенты получили лечение по протоколу COG A5971. Показатель 2-летней бессобытийной выживаемости (event-free survival, EFS) для всей анализируемой когорты составил 85%, в том числе 68% в группе пациентов с количеством лимфомных клеток в КМ  $\geq 1\%$  (по данным ПЦ) и 91% у пациентов с меньшим уровнем МДБ ( $p < 0,05$ ); EFS пациентов с количеством Т-лимфобластов в КМ  $> 5\%$  составила всего 52% ( $p < 0,01$ ). Рецидивы с поражением КМ или отличной от первичной локализации во всех 9 случаях

возникли у пациентов с уровнем МДБ в КМ  $> 0,1\%$  ( $p < 0,01$ ). Выявлена высокая конкордантность результатов в обеих точках — в КМ и ПК. У каждого пациента с поражением КМ определялись циркулирующие опухолевые клетки в ПК, а у 8 пациентов клетки Т-ЛЛ были выявлены в ПК, но не были обнаружены в КМ, что может свидетельствовать о преимуществе диагностики МДБ и возможности мониторинга МОБ на ранних этапах лечения по образцам крови. Исследование МОБ на этапе индукционной ХТ позволило выявить пациентов с низким клиренсом циркулирующих опухолевых клеток. На 28-й день индукции ремиссии клетки Т-ЛЛ определялись лишь у 2 из 42 пациентов в количестве  $0,01\%$ , у обоих в дальнейшем развился рецидив. Таким образом, МДБ при Т-ЛЛ методом ПЦ выявляется часто, более чем у 2/3 пациентов, и высокая степень диссеминации заболевания ассоциируется с повышенным риском развития рецидива. Эффективность COG A5971 ниже, чем у протоколов исследовательской группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster, Берлин-Франкфурт-Мюнстер) [1, 2], и выживаемость пациентов с IV стадией статистически значимо хуже, чем при II–III стадиях, что не позволяет однозначно интерпретировать МДБ как неблагоприятный прогностический фактор. Однако группа МДБ-негативных пациентов является прогностически благоприятной с потенциальным резервом для уменьшения интенсивности лечения.

В параллельно проведенном исследовании Stark и соавт. МДБ в КМ была оценена у 17 и МОБ у 10 детей с III стадией Т-ЛЛ методами четырехцветной ПЦ и ПЦР в реальном времени (с определением клональных реаранжировок генов *TCR β/δ/γ*) [16]. Пациенты получили лечение по протоколам BFM (NHL-BFM 90/95 EURO-LB 02) для группы промежуточного риска. В результате мишени для анализа МДБ/МОБ были найдены в 100% случаев. Клетки Т-ЛЛ в КМ были выявлены у всех пациентов хотя бы одним методом: 88% образцов КМ были МДБ-позитивными методом ПЦ и 80% — методом ПЦР; корреляция между двумя методами была статистически значимой ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ). Не было выявлено прогностической значимости уровня МДБ, однако уровень МОБ более  $0,05\%$  на 33-й день лечения оставался только у одного пациента, у которого в последующем развился рецидив. Это исследование показало результативность обоих методов для анализа МДБ/МОБ при Т-ЛЛ и возможное прогностическое значение уровня МОБ при проведении лечения по высокоэффективным протоколам BFM.

При анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ) современные терапевтические протоколы позволяют вылечить до 80% пациентов, однако частота рецидивов остается чрезвычайно высокой и составляет от 25 до 35% [4, 5]. Более 95% случаев АККЛ у детей являются *ALK*-позитивными, экспрессируя ген тирозинкиназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*),

из которых примерно в 90% определяется экспрессия химерного гена *NPM-ALK* — продукта транслокации  $t(2;5)(p23;q35)$  [17]. Морфологически поражение КМ диагностируется примерно у 10% пациентов, а молекулярными методами лимфопатические клетки, экспрессирующие *NPM-ALK*, определяются в КМ или ПК у 50–60% пациентов с *NPM-ALK*-позитивной АККЛ [14, 17–19].

В пионерском по МДБ исследовании Итальянской ассоциации детских гематологов и онкологов (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica, AIEOP) субмикроскопическое поражение КМ оценивали у детей с АККЛ, получивших лечение по протоколам BFM 90/95 и LNH 92/97 [17]. Экспрессия *NPM-ALK* методом качественной гнездной ПЦР (чувствительность до  $10^{-6}$ ) и ПЦР в реальном времени в КМ была выявлена в 25 (61%) случаях из 41. Детекция МДБ коррелировала с поражением средостения и при однофакторном анализе была единственным фактором неблагоприятного прогноза в плане высокого риска развития рецидива. Показатель 5-летней свободной от прогрессирования выживаемости (progression-free survival, PFS) составил 41% для пациентов с определяемым в КМ транскриптом и 100% у МДБ-негативных пациентов, которые составили группу детей с хорошим прогнозом.

Результаты исследования группы BFM созвучны с полученными AIEOP данными [18]. Экспрессия *NPM-ALK* в КМ и/или ПК была выявлена у 38 (48%) из 80 пациентов, получивших лечение по протоколам NHL-BFM95 и ALCL99. Частота рецидивов составила 50% в группе МДБ-позитивных и 15% в группе МДБ-негативных пациентов ( $p < 0,01$ ). В отличие от результатов AIEOP в данном исследовании была выявлена корреляция между уровнем транскрипта и риском развития рецидива, что может быть объяснено различными методологиями проведения количественной ПЦР. При уровне *NPM-ALK* в КМ до начала лечения более 10 нормализованного числа копий (normalised copy numbers, NCNs) частота рецидивов была значительно выше (71 против 18%;  $p < 0,01$ ), и они наступали раньше (медиана наступления рецидива/прогрессирования 0,4 против 6,5 мес после окончания интенсивной ПХТ;  $p < 0,01$ ) в сравнении с группой с более низким уровнем транскрипта в КМ. В результате уровень МДБ  $> 10$  NCNs *NPM-ALK* в КМ/ПК являлся единственным независимым фактором высокого риска развития рецидива ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проведение количественной ПЦР (чувствительность  $10^{-5}$ ) в 70% случаев позволяет уже на этапе диагностики определить группу пациентов (около 20%) с риском развития рецидива. Прогностически благоприятной (показатели EFS 95% и OS 100%) является группа пациентов (около 30%) с МДБ-негативным статусом и общим гистологическим вариантом (common type).

В дальнейшем объединенное исследование итальянской и немецкой групп позволило на

достаточно большей когорте пациентов ( $n = 180$ ) с *NPM-ALK*-позитивной АККЛ подтвердить неблагоприятное прогностическое значение МДБ и изучить влияние МОБ на исход заболевания [19]. Показатели 5-летней общей выживаемости (overall survival, OS) и EFS для всей группы составили 84 и 65%, соответственно; частота рецидивов — 32%. Методом ПЦР в реальном времени МДБ в КМ и/или ПК была выявлена у 57% пациентов, у которых частота рецидивов составила 46% ( $p < 0,001$ ), а 5-летняя EFS — 51% ( $p < 0,0001$ ). Уровень МОБ перед вторым курсом ПХТ определяли у 52 МДБ-позитивных пациентов. В результате детектируемая МОБ коррелировала с отличным от обычного (not common) гистологическим вариантом и являлась самым весомым независимым фактором неблагоприятного прогноза (5-летняя OS 65 против 91%; HR 6,00;  $p = 0,01$ ). Частота рецидивов составила 81% в группе МДБ/МРБ-позитивных пациентов, 31% — в группе МДБ-позитивных/МРБ-негативных пациентов, 15% — в группе МДБ-негативных пациентов ( $p < 0,001$ ). Результаты этого исследования предполагают превалирующее неблагоприятное значение низкого клиренса циркулирующих опухолевых клеток над статусом МДБ. Еще на этапе индукционной ПХТ можно выявить группу (около 20%) пациентов с очень высоким (примерно 80%) риском прогрессии или развития рецидива.

В небольшом исследовании чешских авторов во всех образцах КМ в случаях рецидива АККЛ или перед рецидивом были выявлены *NPM-ALK* и CD30 [20]. Однако экспрессия CD30 не может использоваться для мониторинга МОБ: только в двух случаях рецидив сопровождался повышенным уровнем экспрессии CD30 (ПЦР в реальном времени) в сравнении с детектируемым в КМ и ПК здоровых людей.

Таким образом, все исследования показали высокий процент выявления признаков МДБ при АККЛ. Высокая конкордантность результатов качественной и количественной ПЦР в КМ и ПК предполагает, что по аналогии с Т-ЛЛ позитивность в КМ отражает больше циркуляцию опухолевых клеток, чем истинное микрометастазирование, как при солидных опухолях.

### Оценка антительного ответа

Молекулярные методы являются приоритетными, но не единственными для анализа МДБ и МОБ при АККЛ. Было проведено исследование, в котором параллельно методами ПЦ (опухолевый фенотип *ALK*+ CD30+) и количественной ПЦР определяли клетки АККЛ в КМ и ПК у 11 пациентов с *NPM-ALK* положительной АККЛ, и была показана высокая конкордантность результатов [21]. Метод ПЦ показал свою высокую специфичность, так как оба маркера (*ALK* и CD30) одновременно не экспрессируются здоровыми гемопоэтическими клетками. Метод ПЦ дешевле, требует меньше

времени, менее трудоемкий и позволяет избежать работы с достаточно нестабильной РНК, но он менее чувствительный, минимум на 1 log меньше, чем ПЦР. Результаты предполагают, что 20 NCNs *NPM-ALK* соответствуют  $1 \cdot 10^{-4}$  *ALK*+ CD30+ клеток. Но как было показано выше, минимальная чувствительность, необходимая для идентификации пациентов с очень высоким риском развития рецидива, составляет 10 NCNs *NPM-ALK*. Также клетки АККЛ в пределах одной опухоли могут иметь разный уровень экспрессии *ALK* и CD30 и приводить к ложноотрицательным результатам. С другой стороны, число копий mRNA *NPM-ALK* в пределах одной опухолевой клетки может отличаться у разных пациентов, что может быть причиной разных результатов между ПЦР и ПЦ. Каким методом определение количества опухолевых клеток более объективно отражает высокий риск развития рецидива — пока не известно и требует дальнейшего исследования.

Проблемой при АККЛ является мониторинг МОБ в *ALK*-положительных случаях с вариантными транслокациями, суммарно не превышающими у детей 10%, или при *ALK*-негативных АККЛ. Циркулирующие лимфомные клетки *ALK*-негативным пациентам можно определять методом ПЦ с использованием моноклональных антител анти-CD30 и анти-*ALK* (опухолевый фенотип CD30+ *ALK*-).

АККЛ — идеальная модель для изучения опухолево-специфичного иммунного ответа. Установлено, что гиперэкспрессия *ALK* может индуцировать аутоиммунную реакцию с выработкой анти-*NPM-ALK* антител у пациентов с *ALK*-позитивной АККЛ. В исследовании Mussolin и соавт. проводилась оценка уровня анти-*ALK* антител при постановке диагноза и после окончания лечения у 28 пациентов с *ALK*-позитивной АККЛ, получивших лечение по протоколу ALCL99, и изучалась возможная корреляция с МРБ статусом [22]. Циркулирующие антитела были выявлены в 89,3% образцов крови, признаки МДБ — в 54%. Уровень МДБ в крови  $> 10$  NCNs *NPM-ALK* и титр анти-*ALK* антител  $\leq 1/2250$  ассоциировались с более высокой частотой рецидивов (63 против 15% для остальных пациентов;  $p < 0,05$ ). На момент окончания лечения МОБ стала отрицательной у всех пациентов, кроме двоих, в то время как уровень антител был очень разным. У 7 из 8 пациентов с рецидивом титр антител снизился  $\leq 1/100$  к окончанию лечения и не достиг при рецидиве инициального уровня при постановке первичного диагноза. А большинство пациентов (14 из 20), у которых не наступил рецидив, поддерживали высокий титр антител. Результаты данного исследования свидетельствуют, что анти-*ALK* антитела определяются в большинстве случаев *NPM-ALK*-позитивных АККЛ. Предположительно, титр и кинетика анти-*NPM-ALK* антител также являются прогностическими маркерами, и совместная оценка антительного ответа и МОБ может улучшить

идентификацию пациентов с плохим прогнозом. В следующей работе Mussolin и соавт. было изучено прогностическое значение МДБ и анти-*ALK* иммунного ответа на момент диагностики, и оценено их значение для стратификации по группам риска 128 пациентов с АККЛ [23]. В этой когорте МДБ была позитивной у 59% пациентов, у 96% определялся титр анти-*ALK* антител. В зависимости от МДБ-статуса и титра анти-*ALK* антител пациенты были разделены на группы высокого (МДБ+/анти-*ALK*  $\leq 1/750$ ; 20% пациентов), низкого (МДБ-/анти-*ALK*  $> 1/750$ ; 31% пациентов) и промежуточного (все остальные пациенты) риска. Показатель PFS составил 28; 68 и 93% ( $p < 0,0001$ ), а показатели OS — 71, 83 и 98% ( $p < 0,05$ ) у пациентов группы высокого, промежуточного и низкого риска, соответственно. В результате многофакторного анализа отнесение к группе высокого риска было самым весомым независимым фактором неблагоприятного прогноза. Результаты данного исследования могут быть оправдана стратификация пациентов на группы риска в зависимости от МДБ-статуса и титра анти-*ALK* антител.

В аналогичном исследовании Ait-Tahar K. и соавт. анти-*ALK* антитела были обнаружены у 87/95 (92%) пациентов с АККЛ [24]. Была выявлена обратная корреляция между титром антител и стадией, а также количеством циркулирующих опухолевых клеток: I–II стадия у 45% пациентов с высоким титром антител, у 15% — со средним и низким титром ( $p < 0,01$ ). Кроме продвинутой стадии низкий титр антител ассоциировался также с поражением структур средостения и висцеральных органов ( $p = 0,01$ ). Причем титр антител у девочек был выше, чем у мальчиков ( $p < 0,05$ ). Также была выявлена обратная корреляция между титром антител, статусом и уровнем МДБ ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов с высоким титром антител уровень МДБ был  $< 10$  NCNs *NPM-ALK* ( $p = 0,001$ ). Высокие титры антител коррелировали также с низкой частотой рецидивов. Так, при очень высоком титре ( $\geq 1/60\ 750$ ;  $n = 29$ ) кумулятивная частота рецидивов составила 11%, при низком ( $\leq 1/750$ ;  $n = 27$ ) — 63% ( $p < 0,001$ ), а показатели EFS — 89 и 33%, соответственно. Результаты этого исследования клинически подтвердили, что выраженный иммунный ответ на онкоантиген *ALK* может предотвращать лимфомную диссеминацию и снижает риск развития рецидива.

### ПЦР длинных фрагментов

При лимфоме/лейкозе Беркитта патогенетической является транслокация между протоонкогеном *c-MYC* (8q24) и геном одной из цепей иммуноглобулина (Ig). В 70–80% случаев выявляется хромосомная транслокация  $t(8;14)(q24;q32)$ , при которой *c-MYC* переносится на тяжелую цепь иммуноглобулина IgH (14q32). Рearанжировка *MYC-IgH* является высокоспецифичной мишенью для оценки циркулирующих клеток и может быть выявле-

на методом ПЦР длинных фрагментов (ПЦР-ДФ) [25–28]. Однако положения точек разрыва на хромосомах в гене *c-MYC* и различных генах Ig очень рассеяны и индивидуальны для каждого пациента. Таким образом, перестройка *c-MYC/IgH* является также пациентспецифичным опухолевым молекулярным маркером, который может быть использован для определения МДБ и МОБ при лимфоме/лейкозе Беркитта.

В исследовании AIEOP реаранжировка *MYC-IgH* методом ПЦР-ДФ (чувствительность  $10^{-3-4}$ ) была выявлена в КМ у 12 (36%) из 33 пациентов с лимфомой Беркитта без морфологических признаков поражения КМ при постановке диагноза [26]. В дальнейшем проспективном исследовании проводился анализ прогностического значения МДБ при лимфоме Беркитта высокого риска [27]. Рearанжировка *MYC-IgH* была выявлена в 96 (72%) случаях ЛБ из 134. Морфологически поражение КМ было выявлено у 18% пациентов, в то время методом ПЦР-ДФ — у 31%. 85% МДБ-положительных пациентов относились к группе высокого риска (R4, согласно стратификации NHL-BFM95/2004). Пациенты получили лечение по протоколу итальянской модифицированной версии этого протокола AIEOP LNH-97. Показатель 3-летней PFS в группе риска R4 составил 68% для МДБ-позитивных и 93% для МДБ-негативных пациентов ( $p < 0,05$ ). При многофакторном анализе МДБ-позитивный статус был единственным независимым фактором неблагоприятного прогноза (HR 4,7;  $p < 0,05$ ). Таким образом, и при лимфоме Беркитта в группе высокого риска определение МДБ позволяет выявить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом и, вероятно, может быть использовано как критерий для модификации терапии.

Теми же исследователями было установлено, что при лейкозе Беркитта мониторинг МОБ на ранних этапах терапии также позволяет определить пациентов с высоким риском развития рецидива [29]. Из 68 пациентов, получивших лечение по протоколу LNH-97, у 69% была выявлена  $t(8;14)(q24;q32)$  методом ПЦР-ДФ. Все пациенты достигли ремиссии и большинство (31 из 39) стали МОБ-негативными после первого курса ПХТ. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости (relapse-free survival, RFS) составил 38% у МОБ-позитивных и 84% у МОБ-негативных пациентов ( $p < 0,001$ ). При многофакторном анализе положительный результат МОБ после первого курса ПХТ являлся независимым фактором высокого риска развития рецидива (HR 6,95;  $p < 0,01$ ).

### ПЦР в реальном времени

Так как ПЦР-ДФ может быть использован для определения МДБ/МОБ только примерно у 70% пациентов с лимфомой/лейкозом Беркитта, необходим альтернативный метод, основанный в данном случае на определении клональных



реаранжировок генов иммуноглобулинов, которые являются универсальными мишенями при В-клеточных неоплазиях [30, 31]. В исследовании AIEOP определяли клональные реаранжировки гена Ig методом ПЦР в реальном времени [параллельно с ПЦР-ДФ для t(8;14)] у 36 пациентов с лейкозом Беркитта и у 19 с лимфомой Беркитта. В результате хотя бы одна чувствительная мишень для МДБ/МОБ была выявлена в 84% случаев лейкоза и 95% при лимфоме Беркитта [32]. Чувствительность метода составила  $10^{-4}$  для 88% мишеней. Все мишени, идентифицированные при первичной диагностике, определялись также во всех 4 случаях рецидивов. В сравнении с ПЦР-ДФ этот метод более трудоемкий и дорогостоящий, но он может быть использован при лимфоме Беркитта без t(8;14), а также является количественным, с большей чувствительностью, что также важно для мониторингирования минимальной болезни. При сравнении двух молекулярных методов в этом исследовании в большинстве случаев были получены конкордантные результаты по оценке МОБ. Только в одном случае лейкоза и в 2 случаях лимфомы Беркитта были получены положительные результаты МОБ методом реаранжировок и отрицательные — методом ПЦР-ДФ.

#### Определение клональных реаранжировок генов иммуноглобулинов

В исследовании COG оценка МДБ и МОБ (после окончания индукции и лечения) методом опреде-

ления клональных реаранжировок генов Ig проводилась у 32 пациентов с III–IV стадиями лимфомы Беркитта группы промежуточного риска, получивших лечение по протоколу FAB/LMB96 [33]. В результате признаки МДБ были выявлены в ПК и/или КМ у всех (100%) пациентов. У двоих пациентов, у которых развился рецидив, МОБ была положительной после индукции или после завершения ПХТ. Аналогичные данные получены в исследовании Agsaldi и соавт. [34]. Рецидив наступил у 2 из 14 пациентов, которые оставались МОБ-положительными после 2 мес лечения.

Представленные результаты свидетельствуют, что, аналогично ОЛЛ и АККЛ, стратификация пациентов на группы риска с учетом статуса МДБ/МОБ может быть клинически оправдана также и при лимфоме/лейкозе Беркитта, и может быть использована в дизайне новых терапевтических протоколов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в данной статье результаты исследований демонстрируют возможность оценки и мониторинга минимальной болезни для большинства пациентов детского возраста с НХЛ и ее клиническую значимость как фактора прогноза развития раннего рецидива.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: A BFM group report. *Blood*. 2000; 95: 416–421.
2. Burkhardt B., Woessmann W., Zimmermann M. et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 491–499.
3. Patte C., Auperin A., Gerrard M. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007; 109: 2773–2780.
4. Le Deley M.-C., Reiter A., Williams D. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008; 111: 1560–1566.
5. Le Deley M.-C., Rosolen A., Williams D. et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3987–3993.
6. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008; 111: 5477–5485.
7. Shultz K., Pullen D.J., Sather H., Shuster J. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007; 109: 926–935.
8. Davies S., Borowitz M., Rosner G., Ritz K. et al. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2008; 111: 2984–2990.
9. Popov A.M., Verzhbitskaia T.Yu., Tsaur G.A. et al. Minimal residual disease monitoring by simplified flow cytometry assay in children with pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia: advantages and limitations. *Haematopoiesis Immunology*. 2010; 2: 21–28.
10. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G. et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5168–5174.
11. Ratei R., Basso G., Dworzak M. et al. Monitoring treatment response of childhood precursors B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with

- multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. *Leukemia*. 2006; 20: 1422–1429.
12. Grivtsova L., Popa A., Serebryakova I., Tupitsyn N. To further standartization in detection of residual blasts in bone marrow of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia on day 15 of induction therapy. *Haematopoiesis Immunology*. 2011; 1: 36–54.
  13. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008; 22: 771–782.
  14. Sandlung J., Downing J., Crist W. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1238–1248.
  15. Coustan-Smith E., Sandlung J.T., Perkins S.L. et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3533–3539.
  16. Stark B., Avigad S., Luria D. et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 20–25.
  17. Mussolin L., Pillon M., d'Amore E.S. et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 2005; 19: 1643–1647.
  18. Damm-Welk C., Busch K., Burkhardt B. et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2007; 110: 670–677.
  19. Damm-Welk C., Mussolin L., Zimmermann M. et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2014; 123: 334–337.
  20. Kalinova M., Krskova L., Brizova H. et al. Quantitative PCR detection of NPM/ALK fusion gene and CD30 gene expression in patients with anaplastic large cell lymphoma — residual disease monitoring and a correlation with the disease status. *Leuk Res*. 2008; 32: 25–32.
  21. Damm-Welk C., Schieferstein J., Schwalm S. et al. Flow cytometric detection of circulating tumour cells in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: comparison with quantitative polymerase chain reaction. *Br J Haematol*. 2007; 138: 459–466.
  22. Mussolin L., Bonvini P., Ait-Tahar K. et al. Kinetics of humoral response to ALK and its relationship with minimal residual disease in pediatric ALCL. *Leukemia*. 2009; 23: 400–402.
  23. Mussolin L., Damm-Welk C., Pillon M. et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*. 2013; 27: 416–422.
  24. Ait-Tahar K., Damm-Welk C., Burkhardt B. et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood*. 2010; 115: 3314–3319.
  25. Busch K., Borkhardt A., Wosmann W. et al. Combined polymerase chain reaction methods to detect c-myc/IgH rearrangement in childhood Burkitt's lymphoma for minimal residual disease analysis. *Haematologica*. 2004; 89: 818–825.
  26. Mussolin L., Basso L., Pillon M. et al. Prospective analysis of minimal bone marrow infiltration in pediatric Burkitt's lymphomas by long-distance polymerase chain reaction for t(8;14)(q24;q32). *Leukemia*. 2003; 17: 585–589.
  27. Mussolin L., Pillon M., d'Amore E.S. et al. Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1779–1784.
  28. Akasaka T., Muramatsu M., Ohno H. et al. Application of long-distance polymerase chain reaction to detection of junctional sequences created by chromosomal translocation in mature B-cell neoplasms. *Blood*. 1996; 88: 985–994.
  29. Mussolin L., Pillon M., Conter V. et al. Prognostic role of minimal residual disease in mature B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5254–5261.
  30. Sabesan V., Cairo M.S., Lones M.A. et al. Assessment of minimal residual disease in childhood non-Hodgkin lymphoma by polymerase chain reaction using patient-specific primers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: 109–113.
  31. Schreuder M., Hoeve M., Groothuis L. et al. Monitoring gastric lymphoma in peripheral blood by quantitative IgH allele-specific oligonucleotide real-time PCR and API2-MALT1 PCR. *Br J Haematology*. 2005; 131: 619–623.
  32. Lovisa F., Mussolin L., Corral L. et al. IGH and IGK gene rearrangements as PCR targets for pediatric Burkitt's lymphomas and mature B-ALL MRD analysis. *Lab Invest*. 2009; 89: 1182–1186.
  33. Shiramizu B., Goldman S., Kusao I. et al. Minimal disease assessment in the treatment of children and adolescents with intermediate-risk (stage III/IV) B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol*. 2011; 153: 758–763.
  34. Agsalda M., Kusao I., Troelstrup D. et al. Screening for residual disease in pediatric Burkitt lymphoma using consensus primer pools. *Adv Hematol*. 2009; 2009: 412163.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Фёдорова Алина Степановна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований научного отдела Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ РБ

**Адрес:** 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,

**тел.:** +375 (17) 265-40-98, **e-mail:** alina\_fedorova@list.ru

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1340

И.В. Нечушкина<sup>1, 2</sup>, П.А. Керимов<sup>1</sup>, Н.А. Кошечкина<sup>1, 2</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

## Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад

Работа посвящена оценке возможности проведения только хирургического лечения у больных с герминогенными опухолями гонад. Изучены факторы, влияющие на результаты лечения: морфологическое строение опухоли, ее размеры и локализация, уровни опухолевых маркеров, хирургическое лечение с учетом операционных доступов и объемов лечения.

**Ключевые слова:** детская онкология, герминогенные опухоли, яичник, яичко, хирургическое лечение.

(Для цитирования: Нечушкина И.В., Керимов П.А., Кошечкина Н.А., Михайлова Е.В. Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (2): 98–108. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1340)

98

### ВВЕДЕНИЕ

#### Общие сведения о герминогенных опухолях

Герминогенные опухоли — типичные новообразования детского возраста. Первичная половая клетка является источником этих опухолей. Злокачественные герминогенные опухоли составляют 3–4% злокачественных новообразований детского возраста (до 15 лет). Клиническая картина заболевания и прогноз определяются локализацией процесса, его распространенностью, возрастом ребенка и морфологическим строением опухоли. Опухоли делятся на две большие группы: гонадные (яичник, яичко) и внегонадные, или экстрагонадные (крестцово-копчиковая область, забрюшинное пространство, центральная нервная система и т.д.). На первых этапах развития детской онкологии, когда применялось только хирургическое лечение, 3-летняя выживаемость составляла

15–20% [1, 2]. В те годы уже было отмечено, что лучшие результаты получены в группе больных с локализованными герминогенными опухолями яичка. Безрецидивная выживаемость составила 78,5+7%, а общая достигала 100% [3].

Популяционные исследования показали улучшение результатов лечения на 12% за период 1978–2005 гг. с включением в лечение больных препаратов платины [4]. Пятилетняя выживаемость на ранних стадиях заболевания составила 95% и около 85% при III–IV стадиях процесса [5]. По мере накопления опыта отмечены многочисленные осложнения химиотерапии, а также возможность возникновения вторых опухолей. Полученные данные потребовали изменения в подходах к лечению больных герминогенными опухолями. Большинство исследований в последние годы направлены на уменьшение рисков осложнений,

I.V. Nechushkina<sup>1, 2</sup>, P.A. Kerimov<sup>1</sup>, N.A. Koshechkina<sup>1, 2</sup>, E.V. Mikhaylova<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## The Role of Surgery in the Treatment of Children with Gonadal Germ Cell Tumors

The paper evaluates the feasibility of surgery as the only treatment modality in gonadal germ cell tumor. The factors, which influence the results of the treatment, are analyzed: tumor pathology, size and site, tumor markers levels, surgical exposure and extent.

**Key words:** pediatric oncology, germ cell tumors, ovary, testis, surgical treatment.

(For citation: Nechushkina I.V., Kerimov P.A., Koshechkina N.A., Mikhaylova E.V. The Role of Surgery in the Treatment of Children with Gonadal Germ Cell Tumors. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 98–108. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1340)

получаемых детьми в процессе лечения злокачественных опухолей, вследствие отказа от проведения химиотерапии или снижения кумулятивных доз химиотерапевтических препаратов.

### Морфологические особенности

Морфологическое строение опухоли оказывает значительное влияние на прогноз заболевания, поэтому выделены группы больных с семиномой/дисгерминомой и несеминомой/недисгерминомой. Известно, что лечение семиномы/дисгерминомы дает лучшие результаты, чем при других герминогенных опухолях. Морфологической особенностью герминогенных опухолей гонад является их рост внутри пораженного органа с наличием хорошо выраженной капсулы. Этим герминогенные опухоли яичника отличаются от рака яичника, при котором процесс идет по поверхности пораженного органа, и опухолевые клетки в брюшной полости появляются уже на I стадии процесса. Герминогенные опухоли яичников имеют и другие клинические особенности. Так, при I стадии опухоли желточного мешка яичника у 84% пациентов выявляются субклинические метастазы [6]. Следовательно, для определения стадии процесса и возможности проведения только хирургического лечения необходимо рассматривать и другие показатели. Так, при определении тактики лечения девочки с незрелой тератомой яичника следует учитывать, кроме стадии процесса, степень дифференцировки опухолевых клеток (G). К примеру, дифференцировка G3 демонстрирует 70% рецидивов в случае, если было проведено только хирургическое удаление новообразования [7]. При III степени злокачественности опухоли в течение 5 лет живы только 25% больных с незрелыми тератомами. Следует помнить, что тератоидные опухоли разной степени злокачественности могут наблюдаться в составе смешанных герминогенных опухолей: их доля достигает 78,24%, причем 47% из них имеют дифференцировку G3 [8]. Кроме того, установлено, что незрелая тератома G3 не является «чистой» опухолью: в 83% случаев в своем составе она имеет микроскопические фокусы опухоли желточного мешка, что является фактором рецидива заболевания [9]. Учитывая это, Н. Li с соавт. [10] утверждают, что проведение только хирургического вмешательства у данной группы больных ведет к ухудшению результатов лечения. Однако другие исследователи предлагают не обращать внимания на степень дифференцировки клеток незрелой тератомы и проводить химиотерапию в случае рецидива заболевания [11].

Незрелая тератома значительно чаще определяется при поражении опухолью яичника, а не яичка. Другой отличительной особенностью тератоидных опухолей яичника от подобных опухолей яичка является обнаружение глиоматоза брюшины во время операции (у 30% больных) [2, 9]. Данный факт противоречит сведениям других авторов, которые утверждают, что глиоматоз —

находка редкая. Однозначно высказаться о влиянии глиоматоза брюшины на течение опухолевого процесса сложно. Многие авторы считают, что прогрессирующее разрастание клеток макроглии в брюшине не является неблагоприятным признаком заболевания и не требует дополнительного лечения [12, 13]. S.N. Nielsen с соавт. [14] также считают, что наличие глиоматоза предполагает более благоприятный прогноз, однако эти же авторы подтверждают возможность распространения тератомы по брюшине. Авторы предлагают, кроме клеток глии, вести поиск тератоидных элементов в этих имплантатах. По данным К. Nagashima с соавт. [15], наличие тератоидных элементов отрицательно сказывается на прогнозе заболевания. Еще в 1974 г. ученые описали возможность злокачественного поражения брюшины после удаления кистозной тератомы яичника с глиоматозом брюшины. Злокачественная трансформация глиоматоза брюшины наблюдается, как правило, через 7 и более лет. Иногда этот диагноз ставится после повторной лапаротомии и удаления рецидивной опухоли брюшной полости [16]. S.C. Mengshoi с соавт. [17] описывают случай прогрессирования болезни через 54 года после удаления дермоидной кисты. Современные исследования [18] подтверждают значительное снижение 2-летней безрецидивной выживаемости больных с незрелой тератомой и наличием глиоматоза брюшины по сравнению с больными, у которых глиоматоз брюшины отсутствовал (59,3 и 96,3%, соответственно). Авторы утверждают, что глиоматоз брюшины — важный прогностический фактор, влияющий на частоту рецидивов у больных с незрелыми тератомами яичника, но не оказывающий значительного влияния на общую выживаемость больных с незрелыми тератомами. Незрелые тератомы яичников с глиоматозом брюшины имеют большие размеры по сравнению с незрелыми тератомами без глиоматоза (19 против 13 см в диаметре).

Таким образом, лечение пациентов с незрелой тератомой яичника определяется не только стадией процесса, но и степенью незрелости первичной опухоли, наличием глиоматоза брюшины и размерами опухоли. Если в имплантатах брюшины обнаружены незрелая глиальная ткань или компоненты тератоидной опухоли, за основу берется схема лечения метастатической незрелой тератомы яичника. Дети с незрелой тератомой яичника и глиоматозом брюшины требуют длительного наблюдения, так как возможны поздние рецидивы заболевания со злокачественной трансформацией глиальных компонентов на брюшине [19, 20]. Данные осложнения практически отсутствуют у больных с незрелыми тератомами яичка, поскольку процесс по брюшине не диссеминирует: следовательно, у детей с незрелыми тератомами яичка условия лечения значительно лучше. Дети с различными по морфологическому строению опухолями гонад и локализацией поражения



имеют разный прогноз, поэтому должны получать лечение с учетом рисков течения опухолевого процесса. Дополнительная информация при морфологическом исследовании удаленной опухоли (степень митотической активности клеток, сосудистая инвазия, зоны некрозов), а также изучение генов в опухолевых клетках позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса. Исследование роли генов-супрессоров опухолевого роста показало, что важный ген супрессии опухолевого роста *P53* практически не поврежден в большинстве герминогенных опухолей, что, возможно, объясняет высокую чувствительность этих опухолей к химиотерапии [21]. Высокие уровни кариоферина 2 (*KPNA2*) и *SALL4* совпадают с плохим прогнозом заболевания у больных с герминогенными опухолями [22, 23].

### Уровни опухолевых маркеров

Кроме морфологического строения опухоли, статистически значимыми в прогнозе заболевания являются уровни опухолевых маркеров. Наличие повышенных уровней маркеров — не только диагностический признак герминогенной опухоли (гистологического типа), но и прогностический фактор в процессе лечения [24–26]. Так, замедленное, а также волнообразное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения служит плохим прогностическим признаком. Уровни альфа-фетопротеина (АФП) и локализация опухоли представляются наиболее значимыми показателями при решении вопроса о выборе тактики лечения [27], поскольку герминогенные опухоли яичка и яичников имеют различное клиническое течение.

У девочек с герминогенными опухолями яичников повышен риск развития острого живота (8–16%), обусловленного перекутом ножки опухоли или разрывом ее капсулы [9, 28], т.е. риск образования опухолевых клеток в брюшной полости, что исключено у мальчиков с герминогенными опухолями яичка. Появление опухолевых клеток в брюшной полости сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза заболевания.

### Классификация

Все вышеперечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей [25, 29]. Как видно из табл. 1, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic, как это указано в классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (Federation International of Obstetricians and Gynecologists, FIGO). Поражение лимфатических узлов может наблюдаться и при II стадии процесса. При определении I стадии необходимо в послеоперационном периоде учитывать уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада. Учитывается также операционный доступ при проведении хирургического лечения [28, 30]. Кроме того, у пациентов с герминогенными опухолями яичников необходим не только визуальный, но и пальпаторный контроль состояния органов и тканей, а также удаление дополнительных образований с последующим морфологическим исследованием для исключения прогрессирования опухолевого процесса по брюшной полости. Следовательно, для определения I стадии процесса у больных с герминогенными опухолями яичников должна быть выполнена лапаротомия, а у мальчиков с опухолями яичка — орхофуникулэктомия из пахового доступа (табл. 2). Правильно выполненная (с учетом онкологических стандартов) операция является мощным фактором, влияющим на результаты лечения [31].

### Стандарты лечения

Расширение объема оперативных вмешательств у больных с герминогенными опухолями яичников не сопровождается достоверным улучшением 5-летней безрецидивной выживаемости [32]. Нет необходимости удалять забрюшинные лимфатические узлы у пациентов с герминогенными опухолями яичка, получающих химиотерапию на базе платины [28].

Таким образом, правильно выполненное оперативное вмешательство без вскрытия капсулы опухоли учитывается, кроме всех прочих факторов, для возможности установления I стадии процесса. Больные с герминогенными опухолями гонад I стадии входят в группу низкого риска по прогрессиро-

**Таблица 1.** Стадии герминогенных опухолей яичников у девочек, POG/CCG\*

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками); опухолевых клеток в брюшной полости нет; опухолевые маркеры, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч), в норме
II	Микроскопически-остаточная опухоль или позитивные лимфатические узлы (< 2 см); злокачественных клеток в брюшной полости нет; опухолевые маркеры +/-, определенные после периода полураспада
III	Макроскопически-остаточная опухоль или только биопсия опухоли; лимфатические узлы > 2 см; висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре; опухолевые клетки в брюшной полости; опухолевые маркеры +/-
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

Примечание (здесь и в табл. 2). \* — Детская онкологическая группа и Детская группа по изучению рака (Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group, POG/CCG). АФП — альфа-фетопротеин, ХГ — хорионический гонадотропин.

**Таблица 2.** Стадии герминогенных опухолей яичка у мальчиков, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичком; опухоль полностью удалена через разрез в паховой области; нет пораженных лимфатических узлов; опухолевые маркеры, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч), в норме
II	Опухоль удалена разрезом на мошонке; микроскопически-остаточная опухоль в мошонке или удаление семенного канатика (менее 5 см от проксимального края резекции); забрюшинные лимфатические узлы < 2 см; опухолевые маркеры +/-
III	Опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (> 2 см); нет висцерального или экстраабдоминального распространения опухоли; опухолевые маркеры +/-
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

ванию заболевания. По данным F.J. Rescorla [30], больным с незрелыми тератомами яичника или яичка I стадии может быть рекомендовано только хирургическое лечение. Все больные со II–IV стадиями процесса должны получать комбинированное лечение — операцию и химиотерапию.

Совершенно другие подходы при лечении больных с распространенными стадиями и рецидивами заболевания. Операционное вмешательство следует за химиотерапией, как правило, после сокращения размеров рецидивной опухоли и/или метастазов и нормализации уровня опухолевых маркеров. Результаты лечения больных с диссеминированными герминогенными опухолями значительно хуже, если перед операцией в процессе химиотерапии не удастся нормализовать уровни опухолевых маркеров [33].

Большинство исследователей в настоящее время считают, что остаточная (резидуальная) опухоль должна быть удалена. Это стандарт в лечении больных с герминогенными опухолями [34]. Некоторые авторы считают, что прогноз лучше при удалении остаточной опухоли меньше 2 см и отсутствии асцита [35]. В исследовании J. Li с соавт. [36] отмечено значение размеров остаточной опухоли после повторного хирургического вмешательства (surgical salvage). Пятилетняя выживаемость при полном удалении опухоли или наличии остаточной, равной или меньше 1 см, составила 60,95%, а при наличии остаточной опухоли более 1 см — 14,04%. Значение размеров остаточной опухоли подтверждается и в других исследованиях [37]. Сомнительные случаи удаления остаточной опухоли рассматриваются в пользу отказа от оперативного вмешательства, так как результаты лечения пациентов с неполным удалением остаточной опухоли могут быть хуже, чем у больных, которым остаточная опухоль не удалялась [36].

Специалисты обсуждают возможности и целесообразность лапароскопических операций у детей с опухолевыми поражениями яичников [38–40]. Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10 см в диаметре [41] и отсутствие злокачественного поражения яичников [42]. Наиболее частым осложнением (16,6% случаев) при лечении образований яичников является разрыв кист: при удалении придатков встречается в 7,4%, при консервативной цистэктомии увеличи-

вается до 29,5% [43]. Исследования показали, что лапароскопические операции достоверно чаще по сравнению с лапаротомиями сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине [44, 45].

**Целью** данной работы стал анализ результатов химиотерапии у детей с герминогенными опухолями гонад, а также изучение рисков осложнений от проводимого лечения и возможного их снижения.

**Задачи** данного исследования следующие.

1. Определить возможность проведения только хирургического лечения у больных с герминогенными опухолями гонад.
2. Выявить факторы, которые могут повлиять на результаты хирургического лечения (локализация опухоли, ее морфологическое строение, целостность капсулы опухоли, опухолевые маркеры).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 250 девочек и 49 мальчиков со злокачественными герминогенными опухолями яичников и яичка, соответственно, за период с 1982 по 2002 г. В 62,1% случаев поражение яичников у девочек отмечено в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст  $10,54 \pm 0,23$  года). Большинство мальчиков (75,8%) с герминогенными опухолями яичка были в возрасте до 3 лет.

Морфологическое исследование удаленных опухолей яичка показывает, что в 48,9% случаев они представлены опухолью желточного мешка, в 26,5% — смешанной герминогенной опухолью, в 18,4% — незрелой тератомой. У детей до 15 лет семинома яичка практически не выявляется при морфологическом исследовании (табл. 3).

**Таблица 3.** Структура герминогенных опухолей яичка у мальчиков

Герминогенные опухоли яичка	Абс.	%
Опухоль желточного мешка	24	48,9
Смешанная герминогенная опухоль	13	26,5
Незрелая тератома	9	18,4
Эмбриональный рак	2	4,1
Семинома	1	2,1
Всего	49	100,0

**Таблица 4.** Структура герминогенных опухолей яичников у девочек

№	Герминогенные опухоли яичников	Абс.	%
I	Герминогенные опухоли		
1	Дисгерминома	90	36,0
2	Незрелая тератома	38	15,2
3	Опухоль эндодермального синуса	28	11,2
4	Эмбриональная карцинома	9	3,6
5	Хориокарцинома	4	1,6
Всего		169	67,6
II	Смешанные герминогенные опухоли	81	32,4
Всего		250	100,0

Нами проанализирована частота выявления различных герминогенных опухолей в составе смешанных опухолей яичника. Опухоль желточного мешка в составе смешанных герминогенных опухолей присутствует у 67,90% больных, а дисгерминома — только у 34,57% пациенток. Возрастает частота эмбриональной карциномы — с 5,32 до 38,27%, хориокарциномы — с 2,36 до 14,81%. Полиэмбриома (17,28%) встретилась в нашем исследовании только в составе смешанных герминогенных опухолей. Обращает на себя внимание большая доля тератоидных опухолей (зрелая и незрелая тератома) в составе смешанных герминогенных опухолей (81%) (табл. 4).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

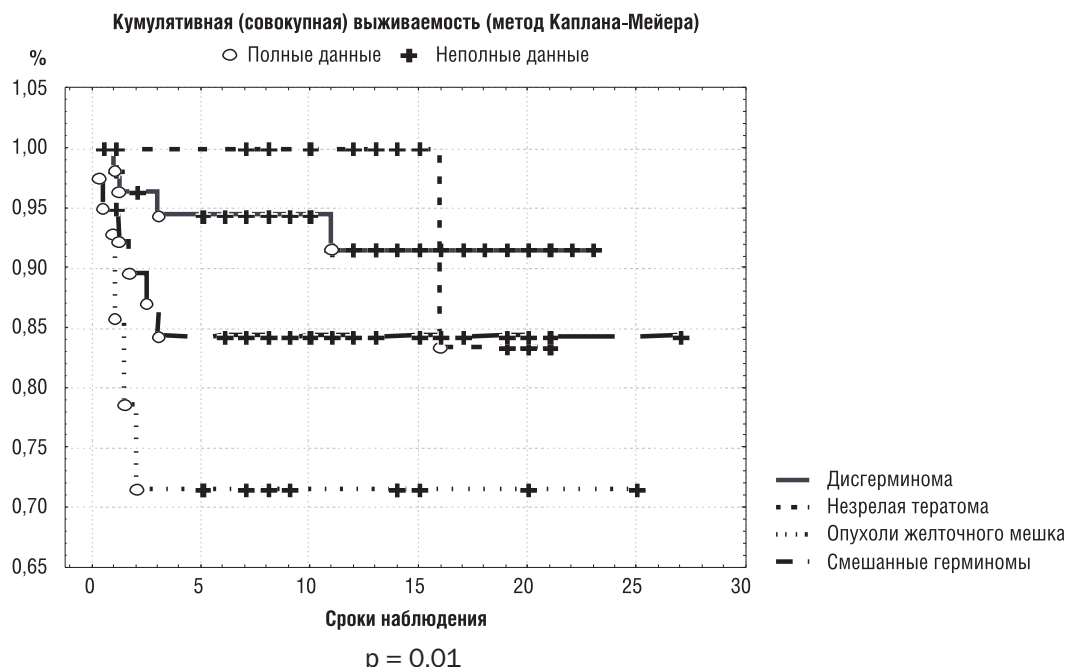
Результаты лечения детей с герминогенными опухолями яичка хорошие. Пятилетняя выживаемость выше 95%. В этой группе больных можно выделить пациентов с I стадией процесса, которым

показано только хирургическое лечение. То есть в группу детей с опухолями яичка, по нашим данным, можно отнести больных с незрелой тератомой с I стадией заболевания, которым была выполнена радикальная операция. Эта группа пациентов составила 18%. Другие заболевания (опухоль желточного мешка, смешанные герминогенные опухоли, эмбриональный рак) — опухоли сложного прогноза, которые в большинстве случаев требуют проведения химиотерапии.

### Течение и исход заболевания, выживаемость пациентов

У больных с герминогенными опухолями яичников прогнозировать течение и исход заболевания сложнее. Нами проанализированы факторы, влияющие на прогноз, и прослежена выживаемость больных в зависимости от строения герминогенной опухоли яичников. Результаты лечения оказались лучше у больных с незрелой тератомой и дисгерминомой. Десятилетняя безрецидивная выживаемость у больных с дисгерминомой — 94,55%, с незрелой тератомой — 100,0%. По истечении 10 лет результаты в этой группе больных ухудшаются из-за поздних рецидивов заболевания. В группе смешанных герминогенных опухолей 10-летняя выживаемость составляет около 84,42%, а в группе с опухолью желточного мешка — только 71,43%. Результаты лечения не меняются после 10 лет, так как в этой группе больных нет поздних рецидивов (рис. 1).

Нами изучено влияние размеров первичной опухоли на выживаемость больных с герминогенными опухолями. Размеры опухолей установлены при помощи ультразвукового исследования у 191 больной с герминогенной опухолью яичников (табл. 5).

**Рис. 1.** Безрецидивная выживаемость больных герминогенными опухолями яичников в зависимости от морфологического строения опухоли

**Таблица 5.** Размеры герминогенных опухолей яичников

< 10 см		10–20 см		> 20 см		Всего	
Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
40	20,94	94	49,22	57	29,84	191	100,00

**Таблица 6.** Результаты лечения и длительность определения повышенных уровней маркеров

Результаты лечения	Повышенные уровни АФП (%)		
	1 курс	3 курс	6 курс
Живы без рецидива заболевания	24 (82,76)	8 (57,14)	3 (50,0)
Умерли от прогрессирования заболевания	9 (17,24)	6 (42,86)	3 (50,0)
Всего	33 (100,0)	14 (100,0)	6 (100,0)

Примечание. АФП — альфа-фетопроtein.

Отмечено достоверное ухудшение результатов лечения до 57,76% при увеличении размеров опухоли более 20 см в диаметре. Обращает на себя внимание тот факт, что позднее прогрессирование процесса через 11–16 лет отмечено в группах больных с большими размерами опухоли — 1,06 и 3,51%, соответственно.

Изучено влияние повышенных уровней маркеров на результаты лечения. Лечение получили 53 пациента с повышенными титрами АФП. Безрецидивная выживаемость больных составила 80,70%, а в группе без повышенных уровней — 94,81%. Нами проведен анализ результатов лечения в зависимости от времени сохранения повышенных уровней АФП на фоне лечения. Повышенные уровни АФП после 3 и 6 курсов химиотерапии представляют угрозу и сопровождаются прогрессивным ухудшением результатов лечения: живы 57,14 и 50,00% больных, соответственно (табл. 6).

К сожалению, в нашей стране до сих пор высок процент детей, которым диагноз злокачественной опухоли яичника ставится после экстренного оперативного вмешательства. Наличие острого болевого синдрома обусловило проведение экстренных операций у 33,60% больных с герминогенными опухолями яичников: из них с примитивными гер-

миногенными опухолями в 34,91% случаев, смешанными герминогенными опухолями в 30,86%. Из табл. 7 следует, что опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и хориокарцинома в 46,43–77,78% случаев сопровождаются осложнениями, приводящими к экстренному оперативному вмешательству.

Причинами острого болевого синдрома были перекрут ножки опухоли яичника и/или разрыв капсулы опухоли. Перекрут ножки опухоли яичника наиболее часто происходит у больных с дисгерминомой и незрелой тератомой и значительно реже сопровождается разрывом капсулы опухоли. У пациентов с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой или смешанной герминогенной опухолью яичника разрыв капсулы опухоли может происходить без предварительного перекрута ножки опухоли яичника. У экстренно оперированных больных с опухолью желточного мешка и эмбриональной карциномой яичника разрыв капсулы опухоли отмечен в 100% случаев (табл. 8).

Разрыв капсулы опухоли регистрируется и при плановых оперативных вмешательствах. Разрыв капсулы опухоли установлен у 62 (24,8%) пациентов с герминогенными опухолями яичников: экс-

**Таблица 7.** Частота экстренных операций в зависимости от морфологической структуры опухоли

№	Морфологическая структура опухоли	Число больных	Экстренные операции	
		Абс.	Абс.	%
1	Дисгерминома	90	29	32,22
2	Незрелая тератома	38	8	21,05
3	Опухоль желточного мешка	28	13	46,43**
4	Эмбриональная карцинома	9	7	77,78*
5	Хориокарцинома	4	2	50,00
6	Смешанная герминогенная опухоль	81	25	30,86
Всего		250	84	33,60

Примечание. \* — дети с эмбриональной карциномой достоверно чаще, по сравнению с дисгерминомой, незрелой тератомой и смешанной герминогенной опухолью, оперируются в экстренном порядке ( $p < 0,05$ ); \*\* — дети с опухолью желточного мешка достоверно чаще, по сравнению с незрелой тератомой, оперируются в экстренном порядке ( $p < 0,05$ ).



**Таблица 8.** Частота осложнений течения опухолевого процесса, требующих экстренного оперативного вмешательства

№	Морфологическое строение опухоли	Число экстренных операций	Перекрут ножки опухоли		Разрыв капсулы опухоли	
			Абс.	%	Абс.	%
1	Дисгерминома	29	20	<b>68,97*</b>	9	31,03
2	Незрелая тератома	8	7	<b>87,50*</b>	2	25,00
3	Опухоль желточного мешка	13	2	15,38	13	<b>100,0**</b>
4	Эмбриональная карцинома	7	1	14,29	7	<b>100,0**</b>
5	Хориокарцинома	2	-	-	1	50,0
6	Смешанные герминогенные опухоли	25	4	16,00	11	<b>44,00**</b>
Всего		84	34	40,48	43	51,19

Примечание. \* — при дисгерминоме и незрелой тератоме яичников достоверно чаще, по сравнению с разрывом капсулы опухоли, бывает перекрут ножки опухоли ( $p < 0,05$ ); \*\* — при опухоли желточного мешка, эмбриональной карциноме, смешанной герминогенной опухоли достоверно чаще, по сравнению с перекрутом ножки опухоли, бывает разрыв капсулы опухоли ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 9.** Частота разрывов капсулы герминогенной опухоли яичников

№	Морфологическое строение опухолей яичников	Количество больных	Число разрывов капсулы опухоли	%
1	Дисгерминома	90	15	16,67
2	Незрелая тератома	38	5	13,16
3	Опухоль желточного мешка	28	15	<b>53,57*</b>
4	Эмбриональная карцинома	9	7	<b>77,78*</b>
5	Хориокарцинома	4	1	25,00
6	Смешанная герминогенная опухоль	81	19	23,46
Всего		250	62	24,80

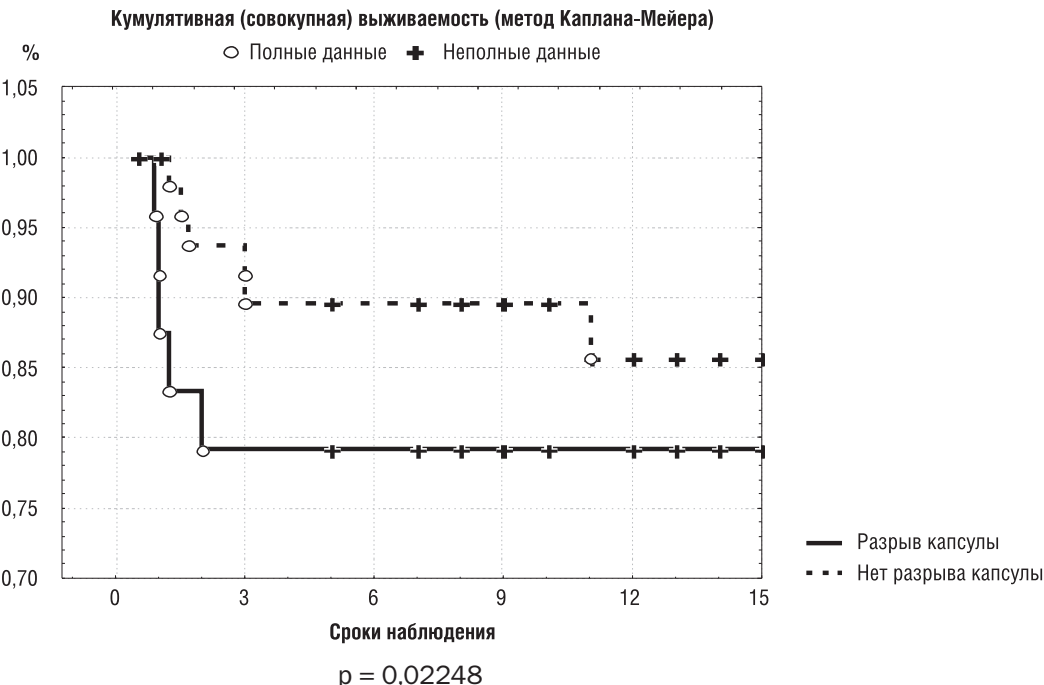
Примечание. \* — опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома достоверно чаще, по сравнению с дисгерминомой, незрелой тератомой и смешанной герминогенной опухолью, сопровождаются разрывом капсулы опухоли ( $p < 0,05$ ).

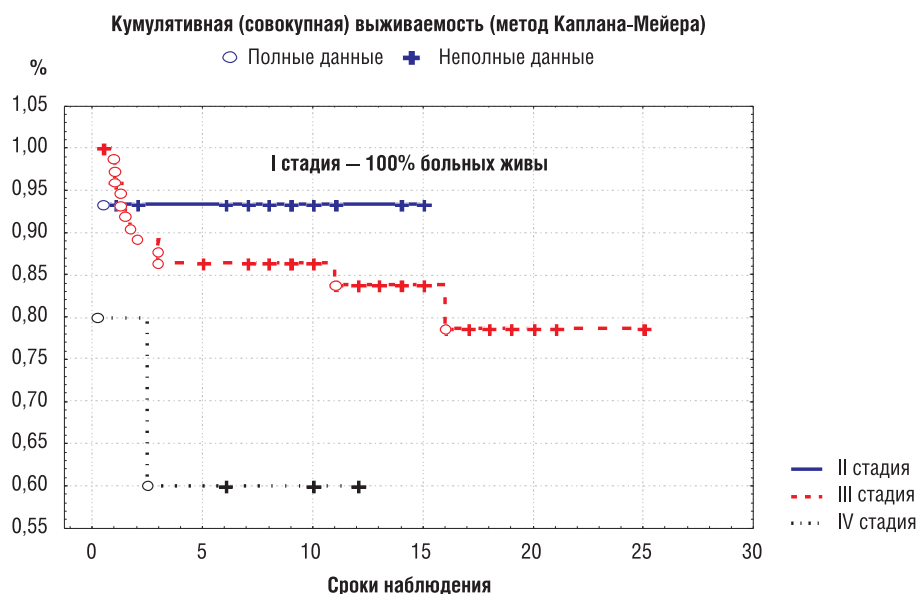
тренные оперативные вмешательства — 43, плановые операции — 19.

Таким образом, у каждого четвертого ребенка диагноз опухолевого поражения яичников ставится после разрыва капсулы опухоли. Опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома наи-

более часто сопровождаются разрывом капсулы опухоли (табл. 9).

Нарушение целостности капсулы опухоли влияет на результаты лечения больных в пределах I стадии процесса и достоверно ухудшает результаты лечения в группе больных с III стадией процесса (рис. 2).

**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость больных с III стадией в зависимости от наличия разрыва капсулы опухоли



$p < 0,05$  при сравнении результатов лечения больных с I и III стадиями процесса

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных герминогенными опухолями яичников в зависимости от стадии процесса

При анализе выживаемости всей группы больных детей с герминогенными опухолями яичников установлена статистическая разница в результатах лечения в зависимости от стадии процесса. Все больные с I стадией процесса живы, а с III стадией живы 79% пациентов. Десятилетняя выживаемость при II стадии составила 93,45%, при III — 86,35%, при IV — 60% (рис. 3). Обращает на себя внимание факт, что у больных с III и IV стадиями процесса прогрессирование заболевания может случиться через 10 и более лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ собственных и литературных данных демонстрирует влияние морфологического строения и локализации опухоли, уровня опухолевых маркеров, размеров опухоли, целостности капсулы опухоли на прогноз заболевания. Хирургическое лечение больных с герминогенными опухолями гонад позволяет на первом этапе определить стадию опухолевого процесса и решить вопрос о целесообразности проведения химиотерапии. Установлено, что больные с герминогенными опухолями яичка имеют более благоприятный прогноз, чем больные с герминогенными опухолями яичника. При удалении опухолей яичка полностью удаляется брюшина, входящая в состав оболочек яичка, в отличие от опухолей яичника. Прогрессирование герминогенных опухолей яичников по брюшине значительно ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, при всех равных условиях девочки с герминогенными опухолями яичников имеют больше рисков для прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с мальчиками, у которых диагностированы герминогенные опухоли яичек. Решение об отказе проведения химиотерапии после операции должно быть взвешенным и четко обоснованным. Подтверждением этому являются данные Z.C. Horton и соавт. [5] о низком уровне

не 5-летней безрецидивной выживаемости при проведении только хирургического лечения даже у детей с I стадией герминогенной опухоли яичка по сравнению с детьми, имеющими IV стадию заболевания (I стадия — 81,8%, II — 100%, III — 100%, IV — 86,4%). Следовательно, отказ от химиотерапевтического лечения у больных с герминогенными опухолями яичка I стадии может быть решен при учете всех дополнительных факторов прогноза при морфологическом исследовании опухоли. Последние исследования об инвазии опухолевых клеток в сосудистое русло показывают различное течение опухолевого процесса у больных с герминогенными опухолями яичка I стадии [46, 47].

При планировании лечения у больных с герминогенными опухолями яичников необходимо учитывать риски рецидива заболевания. У пациентов с опухолями желточного мешка яичника 93% рецидивов заболевания развивается в течение первого года после операции, а 93% случаев смерти от основного заболевания наступает в течение первых двух лет. На результаты лечения влияют размеры опухоли и стадия заболевания [6]. Современные исследования Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) [48] показали, что 50% детей с I стадией герминогенной опухоли яичника могут быть излечены без химиотерапии, но у 50% будет выявлено прогрессирование процесса. У половины этих детей будут диагностированы рецидивы, локализованные в малом тазу. Агрессивное хирургическое вмешательство играет ключевую роль в лечении рецидивов герминогенных опухолей [49]. Это значит, что в процессе противорецидивной терапии возрастает опасность удаления матки и оставшегося яичника при выполнении операции по удалению остаточной опухоли. Эта опасность практически отсутствует у мальчиков, прогрессирование процесса у которых, как правило, не затрагивает оставшее-

ся яичко. Для герминогенных опухолей яичников I стадии проведение только хирургического лечения можно рекомендовать больным с опухолями яичника до 10 см в диаметре при морфологическом строении опухоли, соответствующем дисгерминоме и незрелой тератоме, имеющей степень дифференцировки G1. Степень дифференцировки G2–3 незрелой тератомы, большие размеры опухоли, наличие глиоматоза брюшины, а также определение при морфологическом исследовании инвазии сосудов, зон некроза, повышенных уровней кариферина 2, SALL 4 и Ki 67 являются показаниями к назначению химиотерапии у больных с I стадией дисгерминомы и незрелой тератомы. Вопрос о ведении больных с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой, смешанной герминогенной опухолью яичка и яичника I стадии до сих пор окончательно не решен.

Группа детей, получивших химиотерапевтическое лечение по поводу рецидива заболевания, подлежит повторному хирургическому вмешательству [3]. Роль повторных операций велика, так как только после раннего выявления рецидива опухоли и ее удаления возможно получение эффекта от последующего лечения [50].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении детей с герминогенными опухолями гонад хирургический этап может быть самостоятельным методом у ограниченного количества пациентов при условии правильного выбора

операционного доступа и объема вмешательства. Операции должны проводиться без нарушения капсулы опухоли.

Лапароскопические операции в качестве контроля проводимого лечения выполняют диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников.

Проведение вторичных операций (second-look) после проведенного лечения и решения вопроса о прекращении химиотерапии может быть рекомендовано в группе больных тератоидными опухолями, а также пациентам с опухолями яичников и нормальными уровнями опухолевых маркеров [51, 52].

Для детей с поздними рецидивами процесса перед проведением химиотерапии необходима верификация процесса, так как возможно прогрессирование за счет перерождения различных компонентов тератоидной опухоли.

В заключении хотелось бы отметить, что в настоящий момент достигнуты значительные успехи в лечении детей с опухолями половых органов. Основным залогом успешного лечения являются ранняя диагностика и лечение в условиях специализированного учреждения. Дети после лечения должны находиться под регулярным наблюдением из-за возможного развития поздних рецидивов.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Billmire D.F., Grosfeld J.L. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases. *J Pediatr Surg.* 1986; 21 (6): 548–551.
2. Marina N.M., Cushing B., Giller R. et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a pediatric oncology group / children's cancer group intergroup study. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (7): 2137–2143.
3. Schlatter M., Rescoria F., Giller R. et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the children's cancer group / pediatric oncology group. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (3): 319–324.
4. Stiller C.A., Kroll M.E., Pritchard-Jones K. Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials. *Ann Oncol.* 2012; 23 (9): 2464–2469.
5. Horton Z., Schlatter M., Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol.* 2007; 16 (3): 205–213.
6. Kurman R.J., Norris H.J. Endodermal sinus tumor of ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer.* 1976; 38 (6): 2404–2419.
7. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer.* 1976; 37 (5): 2359–2372.
8. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R. et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined pediatric oncology group / children's cancer group. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22 (9): 1115–1124.
9. Billmire D.F. Malignant germ cell tumors in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2006; 15 (1): 30–36.
10. Li H., Hong W., Zhang R. et al. Retrospective analysis of 67 consecutive cases of pure ovarian immature teratoma. *Chin Med J (Engl).* 2002; 115 (10): 1496–1500.
11. Cushing B., Giller R., Albin A. et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181 (2): 353–358.
12. Jo S., Kaku T., Tsukamoto M. et al. Gliomatosis peritonei. *Gan No Rinsho.* 1987; 33 (2): 231–235.
13. Okamoto D., Ishigami K., Yoshimitsu K. et al. Gliomatosis peritonei associated with immature ovarian teratoma: a mimicker of peritoneal dissemination of malignant diseases. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (2): 317–319.

14. Nielsen S.N., Scheithauer B.W., Gaffey T.A. Gliomatosisperitonei. *Cancer*. 1985; 56 (10): 2499–2503.
15. Nagashima K., Yamaguchi K., Hasumi K. et al. Malignant gliomatosisperitonei originating from cystic ovarian teratoma. *Acta Pathol Jpn*. 1974; 24 (4): 529–539.
16. Trabelsi A., Conan-Charlet V., Lhomme C. et al. Peritoneal glioblastoma: recurrence of ovarian immature teratoma (report of a case). *Ann Pathol*. 2002; 22 (2): 130–133.
17. Mengshoi S.C., Dermars L.R., Schned A.R. Gliomatosisperitonei and teratomatous implant with carcinomatous transformation presenting 54 years following oophorectomy for dermoid cyst. *Gynecol Oncol*. 2004; 92 (1): 353–356.
18. Yoon N.R., Lee J., Kim B. et al. Gliomatosis oeritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma. *Virchows Arch*. 2012; 461: 299–304.
19. Das C.J., Sharma R., Thulkar S. et al. Mature ovarian teratoma with gliomatosisperitonei: A case report. *Indian J Cancer*. 2005; 42 (3): 165–167.
20. Ferry P., de Tayrac R. Peritoneal gliomatosis. A case report and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003; 32 (7): 663–667.
21. Kersemaekers A.-M.F., Mayer F., Molier M. et al. Role of P53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (6): 1551–1561.
22. Camparo P., Comperat E.M. SALL4 is a useful marker in the diagnostic work-up of germ cell tumors in extratesticular locations. *Virchows Arch*. 2013; 462 (3): 337–41.
23. He L., Ding H., Wang G.H. et al. Overexpression of karyopherin 2 in human ovarian malignant germ cell tumor correlates with poor prognosis. *Plos One*. 2012; 7 (9): 42992.
24. Baranzelli M.C., Bouffet E., Quintana E. et al. Non-seminomatous ovarian germ cell tumors in children. *Eur J Cancer*. 2000; 36 (3): 376–383.
25. Cushing B., Giller R., Cullen J.W. et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study — Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (13): 2691–700.
26. West J.A., Viswanathan S.R., Yabuuchi A. et al. A role for Lin28 in primordial germ cell development and germ cell malignancy. *Nature*. 2009; 13: 909–913.
27. Mann J.R., Raafat F., Robinson K. et al. The United Kingdom children's cancer study group's second germ cell study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (22): 3809–3818.
28. Rogers P.C., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-pediatric oncology group 9048 and children's cancer group 8891. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (17): 3563–3569.
29. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F. et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg*. 2004; 30 (3): 424–429.
30. Rescorla F.J. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2012; 21: 51–60.
31. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol*. 2000; 11 (3): 263–271.
32. Liu Q., Ding X., Yang J. et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 551–554.
33. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer*. 2003; 98 (8): 1635–1642.
34. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors. *Urol Clin North Am*. 2007; 34 (2): 199–217.
35. Nawa A., Obata N., Kikkawa F. et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184 (6): 1182–1188.
36. Li J., Yang W., Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (3): 769–775.
37. Umezo T., Kajiyama H., Terauchi M. et al. Long-time outcome and prognostic factors of yolk sac tumor of the ovary. *Nagoya J Med Sci*. 2008; 70 (1–2): 29–34.
38. Barbancho D.C., Novillo I.C., Vazquez A.G. et al. Laparoscopy for ovarian tumors in children. *Cir Pediatr*. 2007; 20 (1): 15–18.
39. Takeda A., Manabe S., Mitsui T. et al. Laparoscopic management of mature cystic teratoma of bilateral ovaries with adnexal torsion occurring in a 9-year-old premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006; 19 (6): 403–406.
40. Takeda A., Mori M., Sakai K. et al. Laparoscopic management of ovarian dysgerminoma presenting with acute abdomen caused by adnexal torsion in a 17-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22 (1): 9–13.
41. Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86 (5): 620–626.
42. Song Y.N., Zhu L., Lang J.H. Recurrent mature ovarian teratomas: retrospective analysis of 20 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87 (17): 1184–1186.
43. Smorqick N., Barel O., Halperin R. et al. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200 (3): 237–240.



44. Fauvet R., Boccara J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2005; 16 (3): 403–410.
45. Salani R., Goodrich K., Song C. et al. Three cases reports of laparoscopic management of granulose cell tumor with intraoperative rupture and subsequent upstaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15 (4): 511–513.
46. Heinzelbecker J., Gross-Weege M., Weiss C. et al. Microvascular invasion of testicular non seminomatous germ cell tumors: Implications of separate evaluation of lymphatic and blood vessels [Electronic resource]. *J Urol.* 2014; 192 (2): 593–599.
47. Nastaly P., Ruf C.G., Becker P. et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors [Electronic resource]. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3830–3841.
48. Billmire D.F., Cullen J.W., Rescorla F.J. et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845/abstract> (дата обращения 09.01.2014).
49. Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F. et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or relapsed germ cell tumors. *Europ Urol.* 2011; 60: 850–855.
50. Zhang C.H., Zhang Z.C. Pathologic study and prognostic factors in 28 patients with ovarian immature teratoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1988; 10 (3): 209–212.
51. Aziz M.F. Current management of malignant germ cell tumor of the ovary. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1995; 22 (3): 262–276.
52. Culine S., Lhomme C., Kattan J. et al. Pure malignant immature teratoma of the ovary: the role of chemotherapy and second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 1995; 5 (6): 432–437.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Нечушкина Иннеса Викторовна**, доктор медицинских наук, врач хирургического отделения опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии РМАПО МЗ РФ

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53, **e-mail:** ivnechushkina@mail.ru

**Керимов Полад Акшинович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Кошечкина Наталья Анатольевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии РМАПО МЗ РФ

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Михайлова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1341

Т.Р. Панфёрова, А.Л. Никулина, И.Н. Серебрякова, В.Г. Поляков

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

## Ультразвуковая диагностика эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе у детей

Для исследования были отобраны 22 пациента в возрасте 1,5–16 лет с сонографическими признаками очагов эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе, наблюдавшихся в институте в 2012–2015 гг. У всех детей вилочковая железа была расположена типично, имела нормальные размеры и обычную структуру, которая соответствовала структуре участков эктопии в щитовидной железе. Очаги эктопии тимической ткани в щитовидной железе были овальной (89,7%) или неправильной формы (10,3%) с четкими (100%) неровными (79,3%) или ровными (20,7%) контурами, низкой эхогенности (100%), с равномерными тонкими линейными включениями (100%) в сочетании с гиперэхогенными точечными включениями (31,0%), аваскулярными (86,4%) или умеренно васкуляризированными (13,6%). У 5 детей с очагами, превышавшими 10 мм, диагноз был подтвержден при цитологическом исследовании после прицельной тонкоигльной аспирационной биопсии. Период наблюдения составил 9–36 мес. У одного ребенка в возрасте 7 лет с участком эктопии, подтвержденным цитологически, за 9 мес наблюдения отмечено сокращение объема очага на 34%, у остальных детей динамики не выявлено. Мы считаем, что при выявлении характерных сонографических признаков правомочно выносить ультразвуковое заключение об эктопии ткани тимуса в щитовидную железу. Очаги эктопии более 10 мм требуют морфологической верификации. Все дети должны находиться под динамическим контролем для оценки ожидаемой регрессии или исключения возможной трансформации.

**Ключевые слова:** эктопия тимуса, щитовидная железа, вилочковая железа, ультразвуковая диагностика, дети.

(Для цитирования: Панфёрова Т.Р., Никулина А.Л., Серебрякова И.Н., Поляков В.Г. Ультразвуковая диагностика эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 109–114. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1341)

109

T.R. Panferova, A.L. Nilulina, I.N. Serebryakova, V.G. Polyakov

Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

## The Ultrasound Diagnosis of Ectopic Thymus Tissue in the Thyroid Gland in Children

Present study included 22 participants range in age from 1.5 to 16 years old with ultrasound features of an ectopic thymus in thyroid gland. The lesion structure was typical for the thymus in each case. The location and size of the thymus was normal. The ectopic lesions of thymus in thyroid gland had oval (89.7%) or irregular (10.3%) shape with sharp (100%) and irregular (79.3%) or regular (20.7%) contour, low echogenecity (100%), thin regular linear (100%) in combination with granular hyperechoic (31%) inclusions, avascularity (86.4%) or hypovascularity (13.6%). In 5 lesions larger than 10 mm the diagnosis was confirmed by fine-needle aspiration biopsy. The follow-up period was 9–36 months. In one case (the 7-year old boy) with confirmed diagnosis the lesion had been reduced on 34% during the follow-up period of 9 months. There were no changes in other patients during the follow-up. We consider it is reasonable to suggest the ectopic thymus in thyroid gland if these ultrasound features are revealed. The lesions of ectopy more than 10 mm require the morphological confirmation. The long follow-up of these patients for expected regression or potential transformation is necessary.

**Key words:** thymus ectopy, thyroid gland, thymus, ultrasonography, children.

(For citation: Panferova T.R., Nilulina A.L., Serebryakova I.N., Polyakov V.G. The Ultrasound Diagnosis of Ectopic Thymus Tissue in the Thyroid Gland in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 109–114. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1341)

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря широкому внедрению в России профилактических ультразвуковых исследований (УЗИ) щитовидной железы, проводимых детям дошкольного возраста и подросткам, а также в связи с улучшением качества ультразвуковой аппаратуры увеличилось количество выявляемых бессимптомных очаговых изменений в щитовидной железе. Кроме заболеваний, требующих хирургического и/или медикаментозного лечения, таких как рак, аденома, узловой зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием, ультразвуковая диагностика которых хорошо известна и достаточно полно освещена в руководствах [1, 2], стала чаще выявляться и такая аномалия развития, как эктопия ткани вилочковой железы. Это явление хорошо известно морфологам и эмбриологам [3], однако часто вызывает трудности у врачей ультразвуковой диагностики. Сонографические признаки эктопии ткани вилочковой железы тимуса в щитовидную железу не нашли подробного освещения в отечественной научной литературе — встречаются лишь сообщения отдельных случаев [4], в зарубежной литературе эта тема освещена также недостаточно подробно [5–12].

Вилочковая железа — лимфоидный и эндокринный орган, играющий важнейшую роль в формировании иммунитета, — состоит из двух асимметричных уплощенных в переднезаднем направлении долей, расположенных в переднем верхнем средостении. Левая доля в большинстве случаев превышает по размерам правую.

Вилочковая железа формируется двумя зародышевыми листками — эктодермой и энтодермой — из III и в меньшей степени IV пары жаберных карманов на 6-й нед внутриутробного развития [3, 4]. Зачатки растут каудально и на 8-й нед смещаются за грудину. При персистировании краниальной части зачатка могут сформироваться добавочные (аберрантные) дольки тимуса, которые определяются в толще щитовидной железы, мягких тканях шеи, средостении [8]. Эта аномалия чаще встречается в левой половине шеи и средостения у лиц женского пола [5, 12].

К моменту рождения у доношенных новорожденных тимус сформирован и представлен заселенными лимфоцитами дольками с хорошо различимыми корковым и мозговым слоями. Возрастная инволюция тимуса начинается в возрасте 5–8 лет и завершается к пубертатному периоду: появляющаяся в железе жировая ткань постепенно врастает в дольки тимуса [13–15].

Сведения о частоте добавочных эктопированных долек тимуса разноречивы. Так, Avula и соавт. сообщают о 9 случаях выявления эктопированного тимуса среди 287 детей, что составляет 3,14% [7]. По данным Vale и соавт., эта частота составляет всего 0,03% (один случай на 3236 аутопсий) [6]. По сведениям H.G. Kim и соавт., данная аномалия была обнаружена у 0,4% детей [5]. Собственные наблюдения не позволяют определить частоту эктопии тимуса в детской популяции, так как в наше лечебное учре-

ждение пациентов направляют после выявления очаговых изменений щитовидной железы для уточняющего обследования и решения вопроса о необходимости проведения прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии.

Очаги эктопии тимуса обычно трактуются врачами УЗИ как узловатая гиперплазия, что порой ведет к необоснованному назначению гормональной терапии. Случаи цитологической верификации участков эктопии тимуса без правильной оценки их врачом УЗИ редки, так как лимфоидные элементы, определяемые в пунктате, позволяют ошибочно предполагать аутоиммунный тиреоидит или лимфому с поражением щитовидной железы [10], в то время как именно сочетание эпителиальных клеток и лимфоидных элементов на различных стадиях дифференцировки является доказательством тимического происхождения очага.

Гистологически подтвержденные случаи эктопии тимуса представлены в литературе обычно как сопутствующие основному заболеванию, по поводу которого выполнялось оперативное вмешательство: например, гемитиреоидэктомия в связи с синдромом Карнея (Carney complex) [10]. В этих случаях при сонографии участки эктопии имели сходство с тканью вилочковой железы — низкую эхогенность, равномерную линейную исчерченность, точечные гиперэхогенные включения.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование были включены дети, направленные в наш институт в 2012–2014 гг. для уточнения характера очаговых изменений в щитовидной железе, выявленных при профилактических осмотрах в других лечебных учреждениях. Диагнозами направляющих учреждений были «Узел щитовидной железы» или «Узловой зоб».

### Методы исследования

При УЗИ щитовидной железы мы применяли общепринятую методику сканирования и оценки объема органа [1] на ультразвуковых сканнерах Philips iU 22, Philips HD11XE, Siemens Acuson S2000.

Для визуализации вилочковой железы применяли комбинированное сканирование — из загрудинного и парастернального доступов, для чего использовали микроконвексные и линейные датчики с частотой 5–10 и 5–18 МГц, соответственно.

Для лучшей визуализации вилочковой железы из загрудинного доступа ребенка укладывали на спину, помещая под верхнюю часть грудной клетки невысокий валик. Обзорное сканирование осуществляли конвексным датчиком из яремной вырезки: оно позволяло оценить поперечный и переднезадний размеры вилочковой железы. Для оценки величины тимуса пользовались нормативами, предложенными Т. Апоуг и соавт. и рекомендованными И.В. Дворяковским [13, 14]. Поперечные размеры тимуса в норме составляют:

- в 1–5 лет — 33–57 мм;
- 6–10 лет — 22–62 мм;
- 11–15 лет — 34–54 мм;
- 16–19 лет — 23–55 мм.

Визуализацию нижних отделов долей тимуса проводили при парастеральном сканировании микроконвексным датчиком из межреберных промежутков. Оценка структуры органа осуществлялась при УЗИ линейными датчиками из загрудного и парастерального доступов. Прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ) была проведена 6 детям. Всем детям проводили контрольные ультразвуковые обследования, среднее время наблюдения 14,5 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании того, что эктопированная ткань вилочковой железы имеет сходные эхопризнаки с нормальным тимусом [16, 17], мы выработали предварительные критерии ультразвуковой диагностики смещения тимуса в щитовидную железу: наличие одного или нескольких очаговых бессимптомных овальных образований, сходных по структуре с вилочковой железой; низкая эхогенность очагов; равномерные линейные и/или зернистые включения; четкие неровные или ровные контуры; отсутствие жидкостных включений и перифокальных изменений.

Мы отобрали 22 ребенка от 1,5 до 16 лет, у которых в щитовидной железе при ультразвуковом

обследовании были выявлены изменения, отвечающие данным критериям. У 20 детей очаговые образования были обнаружены при профилактических осмотрах, у 2 — при обследовании по поводу других заболеваний: один из них был направлен на УЗИ щитовидной железы в связи с ожирением I степени, другой проходил обследование по поводу атопического дерматита.

Характеристика пациентов представлена в табл.

Распределение детей по полу не выявило значимого отличия: 12 девочек и 10 мальчиков (54,5 и 45,5%, соответственно).

При осмотре ни у кого из детей не было клинических признаков нарушения функции щитовидной железы. Объемные образования при пальпации щитовидной железы не определялись. Уровень гормонов (ТТГ, Т3, Т4) и антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину у всех пациентов был в пределах нормальных значений.

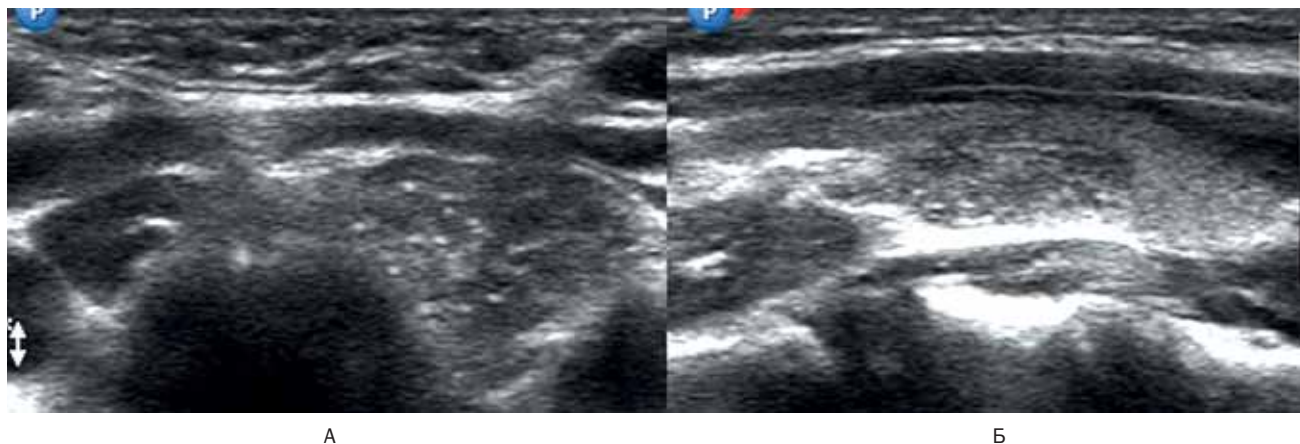
Размеры щитовидной железы у всех пациентов были в пределах нормы, структура железы — однородной, средней эхогенности; степень васкуляризации соответствовала возрасту. Размеры, форма и структура вилочковой железы у всех детей были нормальными.

Всего было обнаружено 29 очагов, имевших ультразвуковые признаки эктопии, при этом билатерально они располагались у 4 детей. Размеры длинной оси очагов эктопии были в пределах от 3 до 25 мм (в среднем 8,2 мм, медиана 7 мм).

**Таблица.** Характеристика пациентов с эктопией тимуса в щитовидную железу

№	Возраст, годы	Пол	Время наблюдения, мес	Показания к УЗИ щитовидной ткани	Локализация/Размеры	
					Левая доля, мм	Правая доля, мм
1	6	Ж	11	Диспансеризация	10×3×4	—
2	1,5	М	12	Диспансеризация	7×5×5	—
3	7	Ж	14	Диспансеризация	6×3×3	—
4	6	Ж	12	Диспансеризация	3×3×1	3×3×2
5	13	Ж	12	Диспансеризация	—	6×4×4
6	5	Ж	14	Диспансеризация	8×3×5 и 3×2×3	—
7	14	Ж	14	Диспансеризация	11×7×9	—
8	13	М	14	Ожирение I степени	9×3×7	—
9	6	М	13	Диспансеризация	13×6×9	—
10	7	Ж	11	Диспансеризация	3×2×3	3×1×3
11	13	Ж	15	Диспансеризация	15×7×10	—
12	7	М	9	Диспансеризация	4×2×2	25×8×9
13	6	Ж	13	Диспансеризация	8×5×6	—
14	8	М	9	Диспансеризация	7×2×5 и 8×3×5	—
15	6	Ж	13	Диспансеризация	7×3×3	—
16	4	М	36	Диспансеризация	—	6×3×6
17	16	Ж	9	Диспансеризация	—	10×4×6
18	7	М	13	Диспансеризация	11×7×7	—
19	4	М	29	Атопический дерматит	—	6×4×6
20	6	М	17	Диспансеризация	4×2×3	6×3×4
21	6	Ж	10	Диспансеризация	20×4×10	—
22	7	М	19	Диспансеризация	8×6×7 и 7×6×7	—





**Рис. 1.** Пациент, 7 лет. Сходство структуры тимуса (А — поперечная сонограмма из загрудинного доступа) и участка эктопии в левой доле щитовидной железы (Б — продольная сонограмма)

В 6 случаях (20,7%) выявлены крупные очаги ( $\geq 11$  мм по длинной оси), в 23 (79,3%) — мелкие ( $\leq 10$  мм). В левой доле выявлен 21 (72,4%) участок эктопии, в правой — 8 (27,6%). В 16 (55,2%) случаях очаги эктопии располагались в средних отделах долей, в 10 (34,5%) — прилежали к заднему контуру железы, в 3 (10,3%) — выходили на контур в области полюсов долей (2 — к верхним полюсам левой и правой долей, 1 — к нижнему полюсу правой доли).

ПТАБ была проведена всем детям с участками эктопии, превышавшими 10 мм по длинной оси (6 пациентов). У 1 ребенка пункция была неинформативной, у 5 в пунктате обнаружен смешанно-клеточный состав, представленный эпителиальными клетками и лимфоидными элементами, находящимися на различных этапах дифференцировки, что позволило подтвердить сонографический диагноз эктопии тимической ткани в щитовидную железу. Пациентам с малыми размерами очагов проводились только контрольные УЗИ.

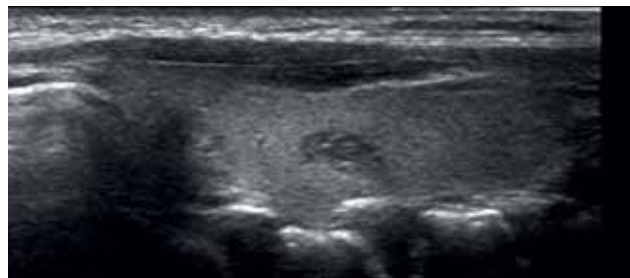
Поскольку отбор очаговых образований шел по описанным выше критериям, то во всех случаях (100%) имело место соответствие структуры тимуса и очаговых образований в щитовидной железе: низкая эхогенность; тонкие регулярные линейные включения, формирующие равномерный сетчатый рисунок; четкие контуры; отсутствие перифокальных изменений в щитовидной железе, таких как сдавление окружающей паренхимы, гипозоногенный ободок, усиление васкуляризации и др. (рис. 1).

В большинстве случаев (23; 79,4%) форма выявленных очагов была овальная, уплощенная в переднезаднем направлении (рис. 2). Реже встречались неправильная форма (рис. 3) или правильная овальная форма — по 3 случая (10,3%). Овальную правильную форму имели крупные очаги ( $> 10$  мм по длинной оси; рис. 4, 5).

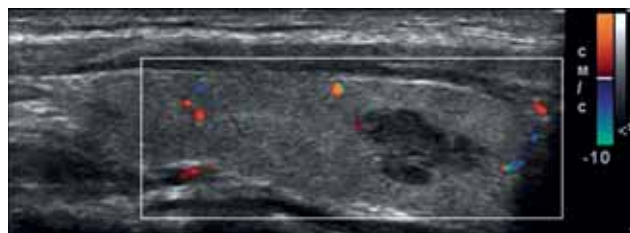
Неровные, частично заостренные контуры выявлялись у очагов малых размеров (23; 79,3%), ровные — у крупных участков эктопии (6; 20,7%). Наряду с линейными включениями, которые определялись во всех случаях, в 9 очагах эктопии

(31,0%) имелись точечные гиперэхогенные включения. Нужно отметить, что структура очагов эктопии полностью соответствовала структуре вилочковой железы у каждого конкретного ребенка.

В 25 (86,4%) участках эктопии кровотоков методами цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии не регистрировался, в



**Рис. 2.** Пациент, 6 лет. Продольная сонограмма левой доли щитовидной железы. Очаг эктопии овальной уплощенной формы небольших размеров (6×3×4 мм)



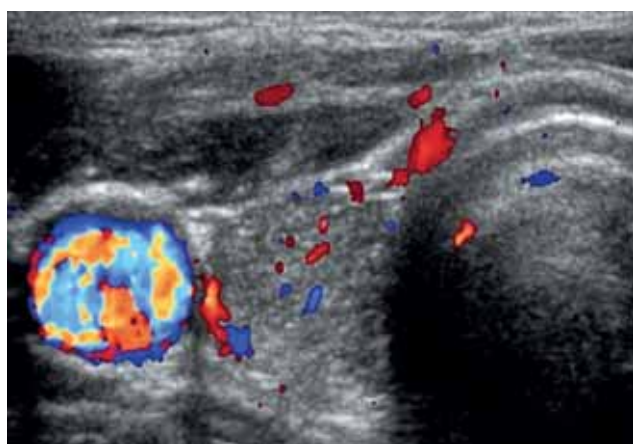
**Рис. 3.** Пациент, 14 лет. Продольная сонограмма левой доли щитовидной железы. Очаг эктопии неправильной формы с неровными заостренными контурами размерами 11×7×9 мм



**Рис. 4.** Пациент, 7 лет. Продольная сонограмма правой доли щитовидной железы. Участок эктопии больших размеров (25×8×9 мм) овальной формы с ровными контурами, расположенный в верхнем полюсе доли



**Рис. 5.** Тот же пациент. Поперечная сонограмма на уровне верхнего полюса правой доли щитовидной железы



**Рис. 6.** Тот же пациент. Поперечная сонограмма с цветным доплеровским картированием правой доли щитовидной железы. В нижних отделах правой доли и перешейке определяется опухоль низкой неоднородной эхогенности с неровными и нечеткими контурами и множественными точечными микрокальцинатами



**Рис. 7.** Пациент, 6 лет. Папиллярный рак щитовидной железы. В нижних отделах правой доли и перешейке определяется опухоль низкой неоднородной эхогенности с неровными и нечеткими контурами и множественными точечными микрокальцинатами

4 (13,6%) участках больших размеров наблюдались единичные мелкие сосуды (рис. 6).

Всем детям проводили повторные клинические осмотры и УЗИ щитовидной железы. За время наблюдения размеры 28 очагов (96,6%) эктопии тимуса не изменились. У одного ребенка в возрасте 7 лет с крупным очагом эктопии (25×8×9 мм), подтвержденным морфологически, за 9 мес наблюдения отмечалось сокращение объема образования на 34%.



**Рис. 8.** Тот же пациент. Метастатическое поражение верхних югулярных лимфатических узлов контралатеральной стороны

### ОБСУЖДЕНИЕ

Узловые образования в щитовидной железе у детей встречаются редко. Частота их выявления в детской популяции — 0,2–5,1% [2, 10] в отличие от взрослой, где они имеют место в 40–65% случаев. Однако злокачественное поражение щитовидной железы у детей встречается чаще, чем у взрослого населения (22 против 14%) [2, 5–7, 10]. Если сведения Avula и соавт. о частоте встречаемости эктопированного тимуса, приведенные в начале нашей статьи (3,14%), окажутся наиболее приближенными к реальности, то эта аномалия может занять первое место по частоте выявления в щитовидной железе у детей.

Мы считаем, что сонографическая идентификация очагов эктопии тимуса в щитовидной железе у детей имеет важное практическое значение.

При выявлении в щитовидной железе очагов малых размеров, имеющих все типичные ультразвуковые признаки эктопии, можно избежать инвазивной поднаркозной для детей процедуры (ПТАБ) и ограничиться контрольными ультразвуковыми осмотрами 1 раз в 3 мес на протяжении полугода, а затем 1 раз в год.

Правильная трактовка природы этих очагов позволит избежать дежурного в таких случаях диагноза «Узловой зоб», который часто вызывает излишнюю тревогу у пациентов и их родителей, а иногда и необоснованное медикаментозное лечение.

При выявлении крупных участков (> 10 мм) рекомендуется проведение ПТАБ с целью исключения рака щитовидной железы и подтверждения эктопии тимуса. Известно, что папиллярный рак щитовидной железы может иметь сходную картину с очагами эктопии, а именно: низкую эхогенность, линейные и точечные гиперэхогенные включения, неправильную форму, неровные контуры. В литературе описаны случаи, когда цитологическое исследование сомнительных в отношении рака образований подтверждало эктопированную ткань тимуса [18]. Отличительными признаками рака от эктопии являются неоднородность, нечеткие контуры, микрокальцинаты в структуре опухоли, возможное метастатическое поражение лимфатических узлов шеи (рис. 7, 8) [2, 10].

## ВЫВОДЫ

Мы считаем убедительным сонографический диагноз эктопии тимуса у обследованных детей при наличии следующих критериев: определение в щитовидной железе очагов уплощенной овальной (79,4%), правильной овальной (10,3%) или неправильной формы (10,3%) с четкими (100%) неровными (79,3%) или ровными (20,7%) контурами, низкой эхогенности (100%) с гиперэхогенными множественными тонкими линейными включениями (100%), формирующими мелкий сетчатый рисунок, в сочетании (31,0%) с гиперэхогенными точечными включениями, аваскулярными (86,4%) или умеренно васкуляризированными (13,6%). Очаги эктопии соответствуют структуре тимуса у каждого конкретного пациента, не вызывают объемного воздействия на окружающую паренхиму щитовид-

ной железы, не имеют жидкостных зон. При наличии описанной картины и очагов менее 10 мм по длинной оси можно ограничиться динамическим ультразвуковым контролем. Очаги более 11 мм должны подвергаться ПТАБ для исключения рака щитовидной железы.

В перспективе мы предполагаем многолетнее наблюдение пациентов с очагами эктопии тимуса в щитовидную железу для изучения естественного развития данного состояния, оценки предполагаемой регрессии или выявления возможной опухолевой трансформации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пыков М.И., Ватолин В.К. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар. 2001. С. 557–561.
2. Харченко В.П., Котляров П.М., Зубарев А.Р. Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. Москва. 2002. С. 72.
3. Tovi F., Mares A.J. The aberrant cervical thymus: embryology, pathology, and clinical implications. *Am J Surg*. 1978; 136: 631–637.
4. Щербинина В.И., Степанова Е.А., Банина В.Б. и др. Шейная локализация aberrантной вилочковой железы. *Детская хирургия*. 2009; 1: 52–52.
5. Kim H.G., Kim M.J., Lee M.J. et al. Sonographic appearance of intrathyroid ectopic thymus in children. *J Clin Ultrasound*. 2012; 40 (5): 266–271.
6. Bale P.M., Sotelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol*. 1993; 13: 181.
7. Avula S., Daneman A., Navarro O.M. et al. Incidental thyroid abnormalities identified on neck US for non-thyroid disorders. *Pediatr Radiol*. 2010; 40: 1774.
8. Park S.H., Ryu C.W., Kim G.Y. Intrathyroidal thymic tissue mimicking a malignant thyroid nodule in a 4-year-old child. *Ultrasonography*. 2014; 33 (1): 71–73.
9. Megremis S., Stiakaki E., Tritou I. et al. Ectopic intrathyroidal thymus misdiagnosed as a thyroid nodule: sonographic appearance. *J Clin Ultrasound*. 2008; 36: 443–447.
10. Courcousakis N., Patronas N., Armando C.F. et al. Ectopic Thymus Presenting as a Thyroid Nodule in a Patient with the Carney Complex. *Thyroid*. 2009; 19 (3): 293–296.
11. Park J.J., Kim J.W., Kim J.P. et al. Two cases of ectopic cervical thymus: case reports and a review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2006; 33: 101–105.
12. Hyun G.K., Myung J.K., Mi-Jung L. Sonographic appearance of intrathyroid ectopic thymus in children. *J Clin Ultrasound*. 2012; 40: 266–271.
13. Amour T., Siegal M., Glazer H. et al. CT appearances of the normal and abnormal thymus in childhood. *J Comput Assist Tomogr*. 1987; 11: 645.
14. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. Изд. 1-е. М.: ООО «Фирма СТРМ». 2009. Р. 281.
15. Ивановская Т.Е., Гусман Б.С. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство. Том 2. М.: Медицина. 1981. С. 288.
16. Wiersinga W.M. Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones (Athens)*. 2007; 6: 194–199.
17. Patel M.N., Komlos M., Racadio J.M. Intrathyroidal thymic tissue mimicking a thyroid nodule in a 4-year-old child. *J Clin Ultrasound*. 2013; 41: 319–320.
18. Filippo D.L., Tommaso A. et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. *Italian J Pediatr*. 2014; 40: 48.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Панфёрова Тамара Рамитовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** tizmailova@gmail.com

**Никулина Анастасия Леонидовна**, врач рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** almich@mail.ru

**Серебрякова Ирина Николаевна**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики группы детской гемоцитологии клинико-диагностической лаборатории централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ КО ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-93-19, **e-mail:** ins\_ronc@mail.ru

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий кафедрой детской онкологии РМАПО

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **e-mail:** vgpr-04@mail.ru



DOI: 10.15690/onco.v2i2.1342

П.О. Румянцев, У.В. Румянцева

Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) обладает агрессивным клиническим течением. Заболевание в половине случаев диагностируется на поздних (III–IV) стадиях, когда требуется системная противоопухолевая терапия. Ввиду низкой эффективности и высокой токсичности химиотерапии, нечувствительности опухоли к лучевой терапии большие надежды возлагаются на системную таргетную терапию мультикиназными ингибиторами. Первым из этой группы препаратов свою противоопухолевую эффективность у больных прогрессирующим МРЩЖ продемонстрировал вандетаниб. Сегодня назначение вандетаниба в суточной дозе 300 мг/сут стало методом выбора при лечении нерезектабельного и прогрессирующего МРЩЖ у взрослых. Недавно были опубликованы клинические исследования, продемонстрировавшие ничуть не меньшую эффективность препарата в детской и подростковой когорте больных МРЩЖ. С учетом возрастной фармакокинетики эффективная доза вандетаниба при сопоставимом профиле токсичности оказалась в пределах 100 мг/сут, причем как в лечении собственно МРЩЖ, так и при паранеопластическом синдроме Кушинга.

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, дети и подростки, вандетаниб.

(Для цитирования: Румянцев П.О., Румянцева У.В. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 115–120. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1342)

115

### АКТУАЛЬНОСТЬ

#### Частота встречаемости РЩЖ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее частой карциномой органов эндокринной системы и составляет около 1,5% всех случаев злокачественных новообразований в детской возрастной группе (до 15 лет). Заболеваемость РЩЖ

в данной возрастной группе составляет 2 случая на 1 млн населения в год. В подростковой возрастной группе от 15 до 18 лет этот показатель составляет 17,6 случаев на 1 млн населения. Как и во взрослой популяции, подавляющее большинство (90–95%) случаев составляют высокодифференцированные гистологические типы: папиллярный

P.O. Rumyantsev, U.V. Rumyantseva

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

## Targeted Therapy with Vandetanib of Medullary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents

Medullary thyroid carcinoma (MTC) has aggressive clinical behavior. In half of cases the disease is revealed on late (III–IV) tumor stages when system antineoplastic therapy required. Since low efficacy and high toxicity of chemotherapy, insensitivity of this tumor to radiotherapy, system therapy with multikinase inhibitors is considered to be the best treatment. First drug from this group which displayed antitumoral efficacy in MTC patients was vandetanib. Today the administration of vandetanib 300 mg/day became the treatment of choice in unresectable as well as progressive MTC in adults. Some clinical studies published recently demonstrated noninferiority of the drug in children and adolescents with MTC. Taking into account pharmacokinetics of different ages the effective dosage 100 mg/day with comparable drug toxicity was properly of MTC as well as paraneoplastic Cushing syndrome.

**Key words:** medullary thyroid cancer, children and adolescents, vandetanib.

(For citation: Rumyantsev P.O., Rumyantseva U.V. Targeted Therapy with Vandetanib Medullary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. Onkopediatria. 2015; 2 (2): 115–120. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1342)



и фолликулярный рак. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) встречается в детской и подростковой группе довольно редко — менее 0,5 случаев на 1 млн населения [1].

### Клинические проявления

Клиническое течение рака щитовидной железы и, в частности, МРЩЖ в детской возрастной группе отличается более высокой агрессивностью, чем во взрослой когорте пациентов [2]. Это проявляется высоким пролиферативным потенциалом первичной опухоли, ранней и обширной метастатической диссеминацией. Вероятнее всего, это объясняется высокой активностью ростовых факторов у детей и становлением иммунной системы.

Впервые медуллярная карцинома была выделена Hazard и соавт. в 1959 г. в отдельный гистологический тип, классифицированный как солидная опухоль из нефолликулярного эпителия щитовидной железы, с амилоидозом стромы и высокой частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [3]. Авторами была отмечена высокая опухолевая агрессивность нетипичной карциномы, чем при высококодифференцированных карциномах, и менее выраженная, чем при низкодифференцированных и недифференцированных карциномах щитовидной железы. Примерно половина случаев МРЩЖ выявляется лишь на III–IV стадии опухоли, когда хирургическое лечение невозможно или проводится лишь с циторедуктивной целью [2].

### Этиология и патогенез

Клетки медуллярной карциномы щитовидной железы секретируют полипептидный гормон,

кальцитонин и гликопротеин — раковый эмбриональный антиген — высокочувствительные опухолевые биомаркеры, по уровню которых косвенно оценивается распространенность и рецидив медуллярной карциномы [4]. Высокий уровень кальцитонина в крови может индуцировать секреторную диарею [5].

Частота МРЩЖ в различных клинических группах варьирует от 2 до 8%, в среднем составляя 5% всех случаев РЩЖ. В 70–80% заболевание имеет спорадический характер, в 20–30% — наследственную природу вследствие герминальной мутации в гене *RET*. Описано более 30 точковых миссенс-мутаций в различных экзонах *RET*-гена, обычно в 10, 11, 13, 14, 15, 16-м. Большая часть наследственных случаев МРЩЖ, обусловленная носительством *RET*-мутации, может возникать в детском и подростковом возрасте. Частотная и возрастная характеристика проявлений различных герминальных мутаций гена *RET* представлена на рис. 1, однако возможны и другие, «экзотические» локализации изменений в онкогене.

Семейный анамнез пробанда с впервые установленным МРЩЖ и случаи аналогичной опухоли щитовидной железы, феохромоцитомы и/или гиперпаратиреоза у кровных родственников всегда должны настораживать в плане наследственной формы заболевания. Но этот критерий не всегда срабатывает: например, ввиду отсутствия у ребенка родителей (сирота) или информации о родственниках. Помимо того, мутация в гене *RET* могла возникнуть у пробанда *de novo*. В связи с этим молекулярно-генетический анализ на отсутствие герминальной мутации в гене *RET* необходимо выполнять всем пациентам с впервые уста-

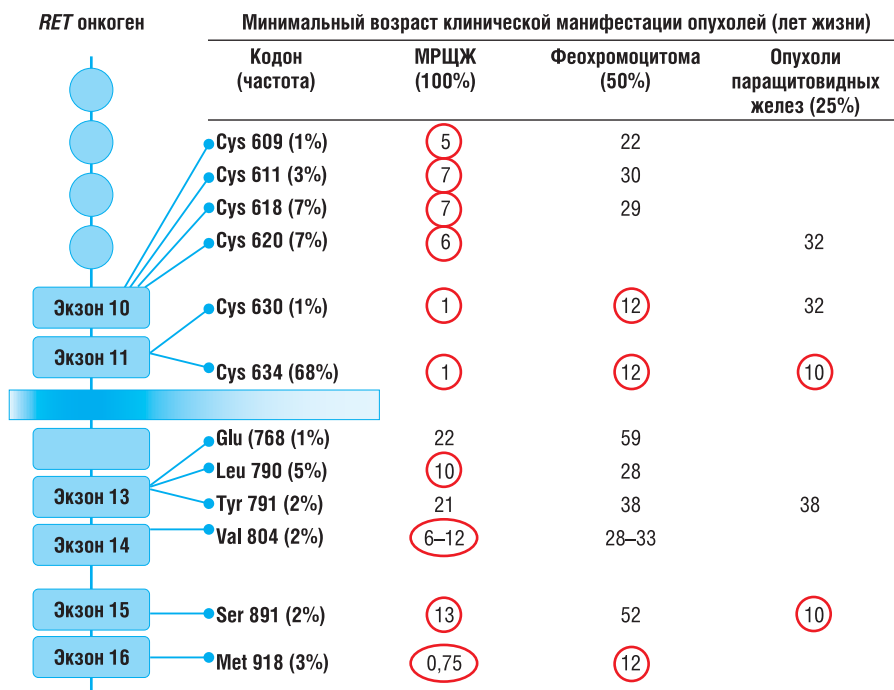
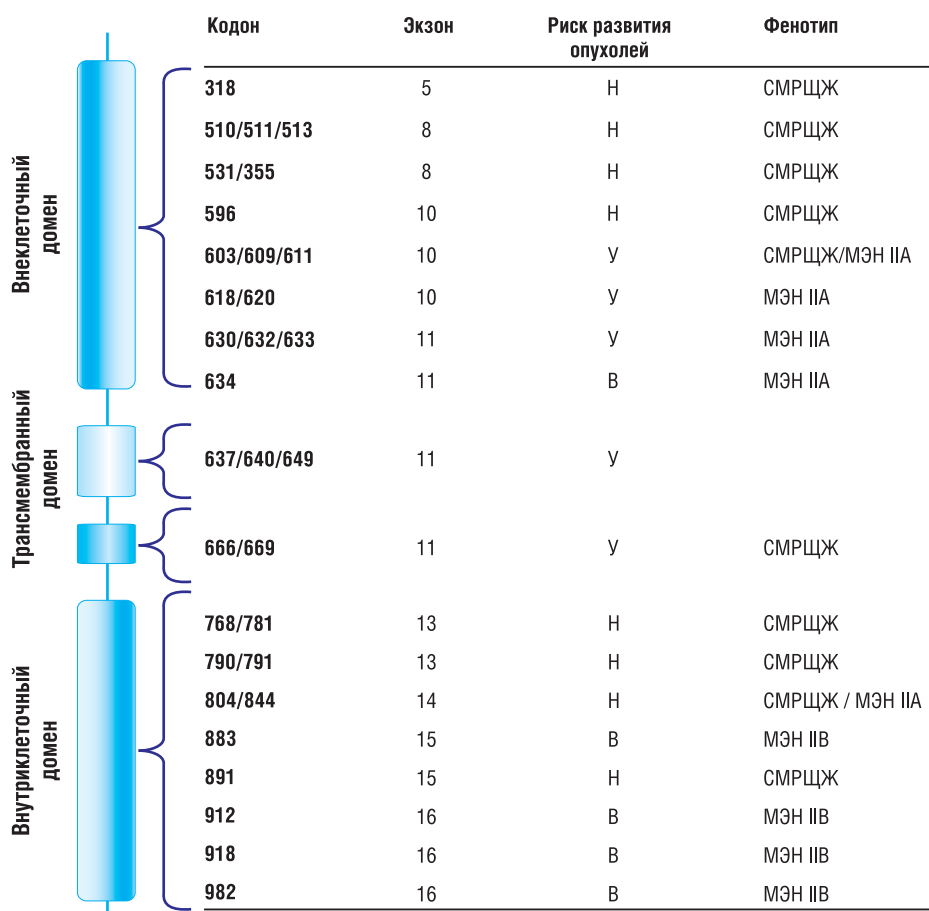


Рис. 1. Мутации гена *RET* и минимальный возраст клинической манифестации неоплазий

Примечание. МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы.



**Рис. 2.** Мутации *RET* и риск проявления синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) II типа

Примечание. Н — низкий, У — умеренный, В — высокий. СМРЦЖ — семейный медулярный рак щитовидной железы (без синдрома МЭН).

новленным диагнозом МРЦЖ. При обнаружении у пробанда мутации в гене *RET* показан семейный генетический скрининг кровных родственников, целью которого является обнаружение всех носителей аналогичной мутации, в первую очередь детей пробанда.

Возраст клинической манифестации и агрессивность клинического течения наследственного МРЦЖ во многом определяется локализацией *RET*-мутации, как, впрочем, и риск/возраст развития опухолей нейроэндокринной природы (в надпочечниках, паращитовидной железе). Наиболее высокой клинической агрессивностью и ранним развитием МРЦЖ характеризуются мутации в части гена *RET*, кодирующей внутриклеточный домен, локализуемой в экзоне 16 (918-й кодон). Этой мутацией обусловлено 95% всех случаев синдрома Горлина (МЭН IIB). При данной локализации онкомутации МРЦЖ может развиваться на первом году жизни ребенка [6]. МРЦЖ может возникать в детском и подростковом возрасте у носителей *RET*-мутаций в кодонах 634, 630, 609, 620, 611, 618, 804, 790. Следует отметить, что мутация в кодоне 634 является причиной возникновения большинства случаев синдрома Сиппла (МЭН IIA) и нередко характеризуется ранней клинической манифестацией (нередко в детском или подростковом возрасте) других компонентов син-

дрома (феохромоцитомы, аденомы паращитовидных желез). Ассоциация различных локализаций *RET*-мутаций с риском развития синдрома МЭН II приведена на рис. 2.

### Лечение

Всем пациентам с установленным диагнозом МРЦЖ вне зависимости от этиологии (спорадический, наследственный) при отсутствии данных об отдаленных метастазах показано хирургическое вмешательство с выполнением как минимум тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией; при подозрении или доказанных метастазах в боковые лимфатические узлы шеи, верхнее средостение — радикальная лимфодиссекция в объеме пораженных уровней лимфоузлов [7].

Кроме хирургического метода лечения, возможности которого ограничены местной распространенностью и нерадикальностью вмешательства, до недавнего времени в арсенале не было ни одного эффективного метода лечения с учетом слабой чувствительности медулярной карциномы как представителя нейроэндокринных карцином к химиотерапии и дистанционной лучевой терапии [8–10]. В детском и подростковом возрасте высокая опухолевая агрессивность МРЦЖ усугубляется особенностью бурного клинического течения злокачественных опухолей *per se*. При

наличии отдаленных метастазов МРЩЖ, неоперабельных случаев местнораспространенного опухолевого процесса или высокого риска для жизни от хирургического вмешательства закономерно ставится вопрос о возможности системной противоопухолевой терапии. Большие ожидания клиницисты возлагают на современные таргетные противоопухолевые препараты, позволяющие ингибировать ключевые киназные триггеры опухолевой активации. Первым из них, подтвердившим эффективность и приемлемую безопасность в лечении больных МРЩЖ по результатам клинических исследований I–III фазы, стал препарат вандетаниб.

### СОВРЕМЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Вандетаниб (ZD6474, торговое наименование Капрелса, производство компании АстраЗенека, Германия) — низкомолекулярный ингибитор рецепторов тирозинкиназы: вазоэндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2), эпидермального ростового фактора (EGFR) и активности RET-тирозинкиназы, в том числе RET-мутировавших онкопротеинов [11]. Рецепторные тирозинкиназные мишени ингибирующего воздействия вандетаниба представлены на рис. 3.

У взрослых на фоне приема 300 мг вандетаниба в сут площадь под кривой концентрации (AUC) после приема всей дозы составляла 14 мкг/мл в час, время полужизни —  $109 \pm 30$  ч, клиренс —  $4,7$  л/м<sup>2</sup> в час; концентрация препарата в плазме крови при равновесном состоянии —  $1$  мкг/мл [12]. В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы (ZETA) у взрослых больных МРЩЖ на фоне приема 300 мг вандетаниба

было отмечено увеличение периода без прогрессирования опухоли до 30 мес по сравнению с группой, получавшей плацебо — 19 мес (Hazard ratio (HR) 0,46 [95% ДИ 0,31–0,69],  $p < 0,001$ ), при этом 45% пациентов имели объективный ответ опухоли (регрессия) [13]. В работе Wells и соавт. было показано, что подгруппа пациентов со спорадическим МРЩЖ и онкомутацией M918T RET лучше отвечала на лечение вандетанибом, чем те, у которых этой мутации не было обнаружено [13].

Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, кожная сыпь, тошнота, гипертензия и слабость. На основании этих результатов Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) и Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) в 2011 г. одобрили вандетаниб в качестве препарата выбора при лечении неоперабельного и прогрессирующего МРЩЖ. В Российской Федерации вандетаниб зарегистрирован под торговым названием Капрелса в 2013 г.

Эффективное лечение вандетанибом синдрома Кушинга, иногда развивающегося на фоне прогрессирования МРЩЖ вследствие паранеопластической эктопической секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), было отмечено в ряде недавно опубликованных исследований, в том числе у 17-летнего подростка [14, 15].

Во время терапии вандетанибом необходимо следить за уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), который иногда повышается на фоне лечения. Увеличение дозы левотироксина с  $91 \pm 24$  до  $116 \pm 24$  мкг/м<sup>2</sup>/кг, как правило, приводит к нормализации уровня ТТГ. Повышение уровня тиреотропина обычно не сопровождается снижением фракций

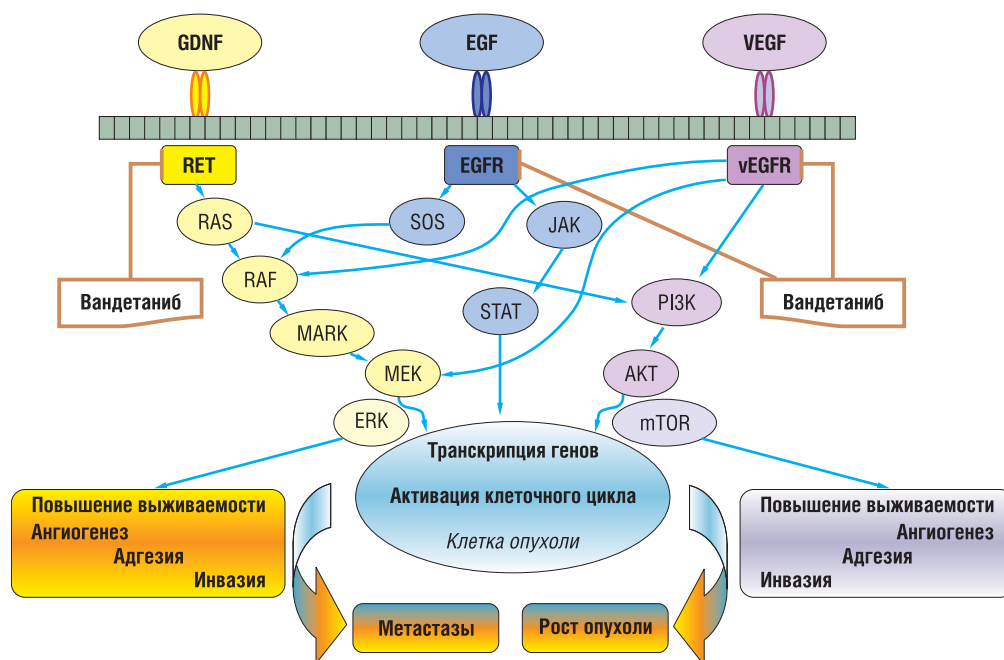


Рис. 3. Молекулярные мишени блокирующего эффекта вандетаниба в клетках медуллярной карциномы

Примечание. GDNF — нейротрофный фактор глиальных клеток, EGF — эндотелиальный фактор роста, VEGF — вазоэндотелиальный фактор роста.

**Таблица.** Данные клинических исследований по эффективности вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы

Источник информации	Фаза клинического исследования	Суточная доза вандетаниба, мг	Год публикации	Число пациентов	Частичная регрессия опухоли, %	Стабилизация опухоли, %	Прогрессирование, %
Robinson и соавт. [17]	II	100	2010	19	16	53	26
Wells и соавт. [18]	II	300	2010	30	20	53	10
Wells и соавт. [13]	III	300	2012	331	45	18	37
Fox и соавт. [19]	I/II	100	2013	16	47	40	13

периферических тиреоидных гормонов (Т3, Т4) ниже диапазона референсных значений нормы.

По результатам I фазы клинического исследования эффективности вандетаниба у детей с глиомой мостовидной зоны рекомендуемая суточная доза препарата была 145 мг/м<sup>2</sup>. Средняя длительность лечения составила 212 [3–674] дней. Токсичность проявилась артериальной гипертензией, обратимой задней энцефалопатией, фотосенситивной сыпью, диареей и удлинением интервала QT на электрокардиограмме [16]. Целями I–II фазы клинических исследований являются достижение оптимального сочетания переносимости и терапевтической эффективности, которая при лечении вандетанибом МРЩЖ у взрослых была продемонстрирована в диапазоне суточных доз от 100 до 300 мг (табл.).

В 2013 г. были опубликованы первые результаты применения вандетаниба в детской и подростковой возрастной группе (5–18 лет) из 16 больных МРЩЖ, в частности с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН IIb). По результатам фармакокинетических исследований в детской и подростковой возрастной группе (до 18 лет), равновесная концентрация вандетаниба в сыворотке крови у детей, получающих 100 мг/мг/м<sup>2</sup>, эквивалентна таковой у взрослых, получающих 300 мг препарата в сут. С точки зрения приемлемой токсичности и эффективной концентрации вандетаниба в сыворотке крови в исследовании была определена доза 100 мг/м<sup>2</sup> в сут, что эквивалентно 180 мг/м<sup>2</sup> в сут у взрослых. В случае если эта доза не оказывалась терапевтически эффективной, то ее повышали из расчета 150 мг/м<sup>2</sup> в сут (эквивалентно 270 мг/м<sup>2</sup> в сут у взрослых).

Частичная регрессия опухоли была зарегистрирована в 47% наблюдений. Уровень кальцитонина значимо снизился у 12 (75%) пациентов, ракового эмбрионального антигена — у 8 (50%). У одного больного с синдромом Кушинга, вызван-

ным АКТГ-эктопией (уровень кортизола в крови — 745 мкг/сут, АКТГ в сыворотке крови — 95 пг/мл), на фоне лечения вандетанибом в дозе 100 мг синдром гиперкортицизма разрешился, уровни кортизола мочи и АКТГ крови нормализовались в течение 4 нед от начала лечения [19].

Наиболее частыми побочными эффектами (в основном 1–2-й степени), вынуждавшими снижать дозу вандетаниба, были диарея (69%) и удлинение сегмента QT на электрокардиограмме (68%). Чуть реже проявлялись гипертония, кожная фотосенситивная сыпь, повышение уровня ТТГ. Необходимо отметить, что эти осложнения были выражены во время 1-го и 2-го цикла приема препарата, встречались в 3–6 раз реже и были менее выражены при третьем и последующих циклах [19]. По личному опыту авторов данной статьи, аналогичная ситуация наблюдается при использовании других мультикиназных ингибиторов (сорафениб, кабозантиниб, ленватиниб) у больных раком щитовидной железы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вандетаниб на современном этапе является препаратом выбора в лечении неоперабельного и прогрессирующего МРЩЖ не только в категории взрослых пациентов, но также среди детей и подростков. Лечение может осуществляться дозой 100 мг/сут с непрерывным контролем возможных нежелательных побочных эффектов, регулярной оценкой объективного ответа опухоли согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) и уровня специфических опухолевых маркеров в сыворотке крови (кальцитонин, раковый эмбриональный антиген).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Waguespack S.G. et al. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7 (10): 596–607.
2. Румянцев П.О. и соавт. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 448 с.



3. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G., Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959; 19 (1): 152–61.
4. van Veelen W. et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med.* 2009; 266 (1): 126–40.
5. Fabian E., Kump P., Krejs G.J. Diarrhea caused by circulating agents. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41 (3): 603–10.
6. Yin M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B diagnosed on suction rectal biopsy in infancy: a report of 2 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9 (1): 56–60.
7. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. Выбор объема хирургического вмешательства при медуллярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия.* 2011; 2: 27–31.
8. Matuszczyk A. et al. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2010; 42 (1): 61–4.
9. Kaltsas G.A. et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57 (2): 169–83.
10. Fersht N. et al. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001; 11 (12): 1161–8.
11. Carlomagno F. et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002; 62 (24): 7284–90.
12. Holden S.N. et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol.* 2005; 16 (8): 1391–7.
13. Wells S.A., Jr. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (2): 134–41.
14. Nella A.A. et al. Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (9): 3055–9.
15. Baudry C., Paepegaey A.C., Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369 (6): 584–6.
16. Broniscer A. et al. Phase I study of vandetanib during and after radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (31): 4762–8.
17. Robinson B.G. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (6): 2664–71.
18. Wells S.A., Jr. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (5): 767–72.
19. Fox E. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (15): 4239–48.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Румянцев Павел Олегович**, доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-98,

**e-mail:** pavelrum@gmail.com

**Румянцева Ульяна Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач детский эндокринолог, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **e-mail:** rumulyana76@gmail.com

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1343

О.А. Кириллова<sup>1</sup>, Л.Д. Волкова<sup>1</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, Е.В. Захарова<sup>1</sup>,  
В.Г. Поляков<sup>1,2</sup>, А.П. Казанцев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

## Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей

В структуре онкологической заболеваемости нейробластома составляет 7–8% и встречается в основном у детей младшего возраста. Среди экстракраниальных нейробластом, возникающих в паравертебральных симпатических ганглиях, особое место занимает нейробластома интрапаравертебральной локализации, которая выявляется почти в 15% случаев и вызывает трудности при проведении дифференциальной диагностики опухолей различной морфологической структуры. Лучевые методы исследования и сегодня остаются ведущими в активном поиске опухолей, но сходство их клинических и рентгенологических проявлений затрудняет своевременную диагностику. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии значительно повысило качество и количество получаемой диагностической информации. Однако эффективность лучевой диагностики опухолей различной природы интрапаравертебральной локализации остается недостаточной. В связи с этим проведенное нами исследование ставило своей целью повышение эффективности дифференциальной клиничко-лучевой диагностики интрапаравертебральной нейробластомы у детей. На основании анализа применяемых лучевых методов при нейробластоме интрапаравертебральной локализации и в соответствии с задачами лучевой диагностики разработан алгоритм обследования детей разного возраста.

**Ключевые слова:** детская онкология, рентгенологическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

(Для цитирования: Кириллова О.А., Волкова Л.Д., Михайлова Е.В., Захарова Е.В., Поляков В.Г., Казанцев А.П. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 121–130. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1343)

121

О.А. Kirillova<sup>1</sup>, L.D.Volkova<sup>1</sup>, E.V. Mikhailova<sup>1</sup>, E.V. Zakharova<sup>1</sup>,  
V.G. Polyakov<sup>1,2</sup>, A.P. Kazantsev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Clinical Features and Radiology of Intraparavertebral Neuroblastoma in Children

The incidence of neuroblastoma is 7–8% in the structure of oncological morbidity and is mostly found in young children. Among the extracranial neuroblastoma arising in paravertebral sympathetic ganglia, intraparavertebral neuroblastoma is detected up to 15% of cases and causes difficulty in the differential diagnosis of tumors of different morphological patterns. Radiological methods are leading in the detection of tumors, but the similarity of their clinical and radiological features impede early diagnostics. The widespread introduction into clinical practice of x-ray computed tomography and MRI have significantly improved the quality and the quantity of diagnostic information. However, the effectiveness of radiology for diagnostics of tumors of different intraparavertebral localization remains insufficient. Our research had the objective to improve the efficacy of different clinical and radiological diagnostic techniques of intraparavertebral neuroblastoma in children. This article contains the algorithm of children examination for intraparavertebral neuroblastoma detection depending on age in accordance with the objectives of radiodiagnosis.

**Key words:** pediatric oncology, ultrasound, X-rays, computed tomography, magnetic resonance imaging, intraparavertebral neuroblastoma.

(For citation: Kirillova O.A., Volkova L.D., Mikhailova E.V., Zakharova E.V., Polyakov V.G., Kazantsev A.P. Clinical Features and Radiology of Intraparavertebral Neuroblastoma in Children. Onkopediatria. 2015; 2 (2): 121–130. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1343)

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейробластома — злокачественная опухоль из стволовых клеток симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников — относится к нейроэндокринным опухолям, локализуется в области надпочечников, симпатических узлах шеи, грудной полости и забрюшинном пространстве [1–3]. В структуре онкологических заболеваний у детей и подростков нейробластома составляет 7–8% и встречается в основном у детей младшего возраста: дети в возрасте до 1 года составляют 80% наблюдений [4, 5].

В отличие от внеорганной нейробластомы паравертебральной локализации, располагающейся преимущественно по переднебоковой поверхности позвоночника, интрапаравертебральная нейробластома (типа «гантелей») локализуется по заднебоковой поверхности позвонков и, как правило, состоит из интравертебрального и паравертебрального компонентов, соединенных между собой перешейком [6].

Клиническая картина нейробластомы паравертебральной локализации неспецифична, что приводит к значительному количеству диагностических ошибок, в результате чего дети с интрапаравертебральными опухолями поступают в специализированные учреждения на поздней стадии заболевания (на III, IV стадии — в 86% случаев) [1–3]. Сочетание таких лучевых методов диагностики, как рентгенологическое исследование (РИ), многосрезовая компьютерная (МСКТ), ультразвуковая вычислительная (УЗВТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография позволяет при исследовании детей с интрапаравертебральными нейрогенными опухолями определить их локализацию, распространенность, наличие сдавления спинного мозга, протяженность поражения [7–9].

**Цель исследования.** Повышение эффективности дифференциальной клинико-лучевой диагностики интрапаравертебральной нейробластомы у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Клиническая характеристика обследованных больных

Настоящее исследование основано на изучении клинических данных и результатов лучевых методов диагностики 86 детей (28 мальчиков и 58 девочек) в возрасте от 3 мес до 15 лет с опухолями интрапаравертебральной локализации, которые наблюдались в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Блохина» с 1986 по 2013 г.

При обращении в клинику отмечены боль в области спины, лихорадка, слабость, кашель, одышка, в некоторых случаях — травма. При клиническом обследовании отмечалось увеличение объема мягких тканей в области спины, изменение осанки, нарушение походки и нарушение функции тазовых органов.

Морфологическая структура интрапаравертебральных опухолей (ИПВО) разнообразна и представлена в табл. 1, из которой следует, что злокачественные нейрогенные опухоли выявлены в 75,6% (у 65 из 86) случаев, из них нейробластома составила 87,7% (у 57 из 65), ганглионейробластома — 12,3% (у 8 из 65), доброкачественные опухоли — 24,4% (у 21 из 86 детей).

### Методы лучевой диагностики интрапаравертебральных опухолей у детей

Всем больным с опухолями интрапаравертебральной локализации выполнялись ионизирующие и неионизирующие методы диагностики в различных сочетаниях. Ионизирующие методы лучевой диагностики включали традиционное рентгенологическое исследование, компьютерную томографию. Неионизирующие методы лучевой диагностики включали ультразвуковую вычислительную и магнитно-резонансную томографию. Это позволяет при обследовании каждого конкретного ребенка планировать и индивидуально применять лишь те лучевые методы и методики исследования, которые дают максимальную диагностическую информацию.

**Таблица 1.** Морфологическая структура интрапаравертебральных опухолей

Группы		Морфологическое строение опухоли	Абс. (n = 86)	%
Нейрогенные опухоли	Доброкачественные	Ганглионеврома	10	11,6
		Нейрофиброма	7	8,1
		Шваннома	1	1,2
		Менингиома	1	1,2
		Хордома	1	1,2
		Параганглиома	1	1,2
	Злокачественные	Ганглионейробластома	8	9,3
		Нейробластома	57	66,3
Всего			86	100

**Таблица 2.** Ионизирующие и неионизирующие методы лучевой диагностики для выявления интрапаравертебральных опухолей у детей (n = 86)

Количество больных		Абс.	%
Методы исследования			
Ионизирующие	РИ	86	100
	МСКТ	67	77,9
Неионизирующие	УЗВТ	86	100
	МРТ	24	27,9

Примечание. РИ — рентгенологическое исследование, МСКТ — многосрезовая компьютерная томография, УЗВТ — ультразвуковая вычислительная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Виды лучевых методов исследования представлены в табл. 2.

### Клинические особенности злокачественных и доброкачественных нейрогенных интрапаравертебральных опухолей у детей

Злокачественные и доброкачественные ИПВО у девочек выявлены в 67,4% случаев (у 58 из 86), у мальчиков — в 32,6% (у 28 из 86). Злокачественные опухоли у девочек диагностировались достоверно чаще, чем у мальчиков — в 72,3 и 27,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ), в то время как доброкачественные опухоли у девочек установлены в 52,4% случаев, а у мальчиков — в 47,6%. Достоверной разницы в частоте возникновения доброкачественных опухолей в зависимости от пола не отмечено.

Злокачественные интрапаравертебральные нейрогенные опухоли чаще наблюдались у детей в возрасте до 3 лет — 66,1% случаев — в сравнении с пациентами возрастной группы 3–11 лет — 27,7%; доброкачественный характер течения, напротив, преобладал у последней возрастной категории — 57,2 и 33,3% наблюдений, соответственно.

В группе детей с нейробластомой опухоль диагностирована в возрасте до трех лет в 66,7% наблюдений (у 38 из 57 пациентов), причем в 43,9% — в возрасте до 1 года. Ганглионейробластома так же чаще диагностировалась в возрастной группе до трех лет (у 5 из 8; 62,5%). В группах детей с нейробластомой и ганглионейробластомой достоверной разницы по возрасту выявить не удалось. Обращает на себя внимание тот факт, что в возрасте старше 7 лет ганглионейробластома не встречалась, а нейробластомы в этой возрастной группе составляли 19,3% ( $p < 0,05$ ).

Доброкачественные опухоли наблюдали у детей в возрасте от 3 до 7 лет в 42,9% случаев, до 1 года — в 23,8%, в возрасте от 1 до 3 лет — в 9,5%.

Сравнительный анализ жалоб и клинических проявлений опухолевого заболевания у детей в группе нейрогенных ИПВО показал, что болевой синдром наиболее характерен для пациентов со злокачественными ИПВО (61,5%) по сравнению с доброкачественными (23,8%). Кроме того, для

злокачественного течения в большей степени характерны симптомы интоксикации: лихорадка — 64,6%, слабость — 56,9%. Частота этих же симптомов при доброкачественных опухолях составила 19,0 и 33,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

При злокачественных нейрогенных ИПВО парез конечностей установлен в 27,7%, нарушение чувствительности — в 24,6%, недержание мочи — в 24,6%, нарушение акта дефекации — в 24,6%, ограничения подвижности — в 15,4% наблюдений; в редких случаях отмечались параличи, синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), нарушение акта глотания, осиплость голоса.

При доброкачественных нейрогенных ИПВО основным неврологическим симптомом было нарушение чувствительности — у 23,8% пациентов; реже возникали парез конечностей (14,3%) и синдром Горнера (14,3%).

Недержание мочи и нарушение акта дефекации отмечено чаще у детей со злокачественными опухолями (24,6% случаев;  $p < 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что неврологические симптомы отсутствовали при нейрогенных ИПВО у 37 из 86 детей (43,0%), причем при злокачественном характере течения в 36,9%, при доброкачественном — в 61,9% случаев.

При анализе клинических и рентгенологических данных 86 детей с ИПВО в зависимости от локализации патологии выявлено, что злокачественные нейрогенные опухоли в грудном отделе позвоночника были локализованы в 40,0% случаев, в смежном груднопоясничном и поясничном отделах — в 23,1 и 21,5%, соответственно. В группе доброкачественных опухолей локализация на уровне грудного отдела позвоночника установлена у 14 из 21 больного (66,7%); в области верхнешейного отдела позвоночника — в 14,3%. В поясничном и крестцовом отделах позвоночника опухоли представляли единичные наблюдения. Таким образом, доброкачественные нейрогенные опухоли интрапаравертебральной локализации в грудном отделе встречаются достоверно чаще, чем злокачественные — в 66,8% наблюдений ( $p > 0,05$ ).

В результате исследования ИПВО было выявлено, что нейрогенные опухоли распространяются в позвоночный канал наиболее часто на уровне грудного отдела позвоночника (у 47 из 86 детей; 54,6%;  $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными отделами позвоночника.

Среди злокачественных нейрогенных опухолей распространение в позвоночный канал наиболее часто наблюдается на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника (у 61 из 86; 70,9%). При сопоставлении частоты распространения злокачественных опухолей в позвоночный канал на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника достоверной разницы не установлено (52,3 и 41,5%, соответственно).

Длительность анамнеза заболевания до 1 нед отмечалась при злокачественных нейрогенных



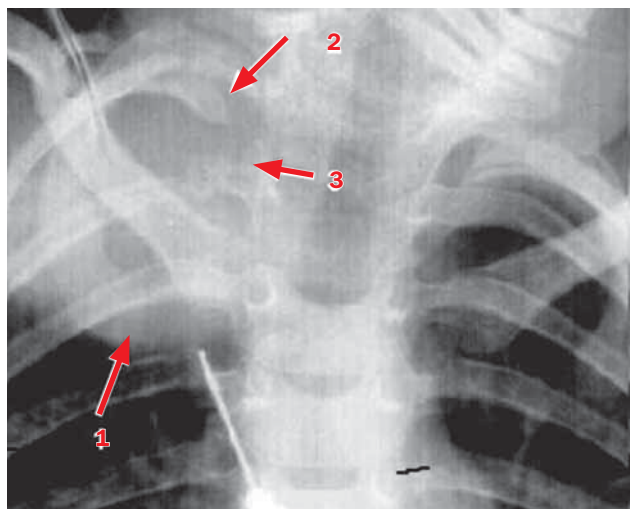
ИПВО в 67,7% случаев, от 3 до 6 мес при доброкачественных ИПВО — в 80,9%. Длительность анамнеза заболевания у подавляющего большинства пациентов при злокачественных нейрогенных ИПВО не превышала 1 мес, что связано с выраженной клинической картиной: болевой синдром отмечен при этих опухолях в 61,5 и 52,9, лихорадка — в 64,6 и 17,6, слабость — в 56,9 и 64,7% случаев, соответственно.

### Рентгенологическая семиотика злокачественных и доброкачественных нейрогенных ИПВО у детей

Характеристика нейрогенных злокачественных и доброкачественных ИПВО проанализирована с учетом их локализации. Учитывая, что в исследуемой группе дети были в возрасте от 3 мес до 15 лет, мы сочли целесообразным оценивать протяженность паравертебрального компонента опухоли высотой позвонков у каждого конкретного ребенка. Следует отметить, что определение точной локализации опухоли по отношению к позвонкам, ребрам, позвоночному каналу является основным для планирования хирургического лечения.

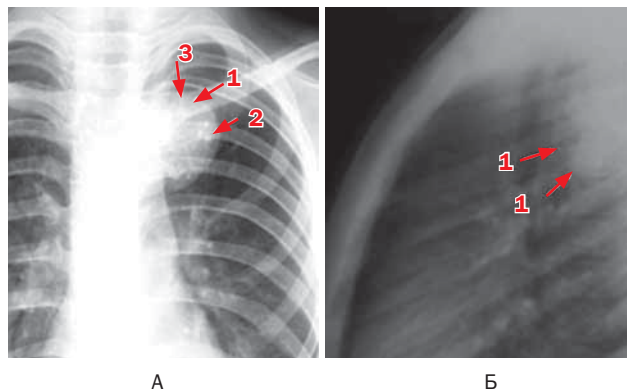
При злокачественных ИПВО протяженность паравертебрального компонента от трех до семи позвонков установлена в 69,2% случаев (у 45 из 65 детей), от девяти до одиннадцати позвонков — в 24,6% (у 16 из 65). При доброкачественных ИПВО отмечена меньшая протяженность паравертебрального компонента — до пяти позвонков, что составило 57,1% случаев (у 12 из 21).

Анализ этих наблюдений показал, что небольшие размеры паравертебрального компонента до трех позвонков чаще установлены при доброкачественных опухолях — в 28,6% случаев, в то время как при злокачественных — только в 6,2%. При злокачественных опухолях протяженность



**Рис. 1.** Больная Б., 5 лет. Нейробластома верхнего средостения справа. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника в прямой проекции

*Примечание.* 1 — опухоль в верхних отделах правой половины грудной полости; 2 — увеличение расстояния между корнями дуг позвонков; 3 — увеличение расстояния между задними отрезками ребер.



**Рис. 2.** Больная И., 12 лет. Ганглионеврома заднего средостения слева. Рентгенограммы грудного отдела позвоночника в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

*Примечание.* 1 — паравертебральный компонент опухоли; 2 — обызвествление в толще опухоли; 3 — увеличение расстояния между задними отрезками ребер.

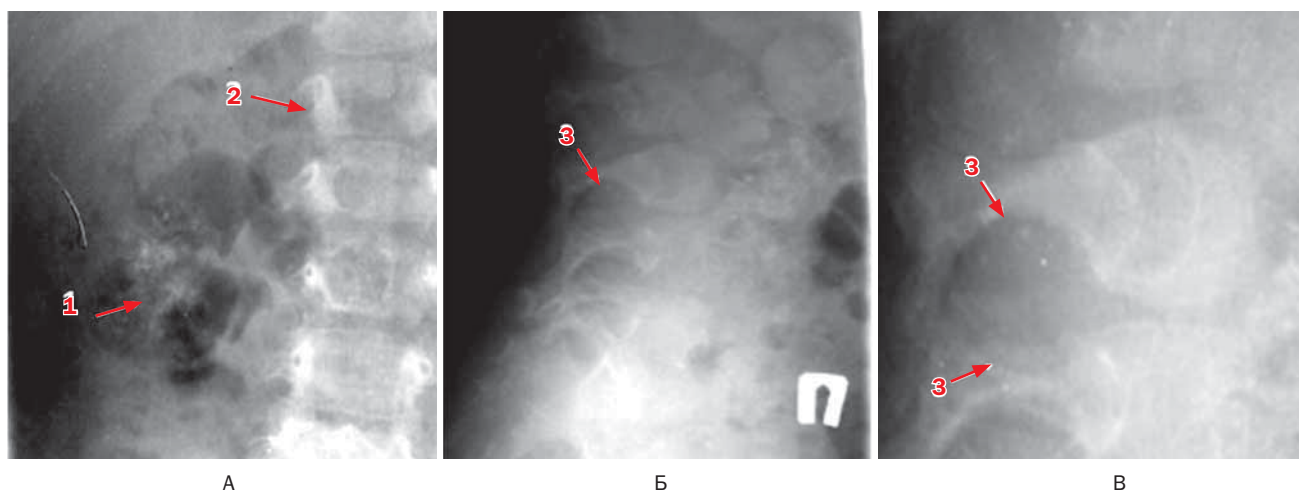
паравертебрального компонента от трех до пяти позвонков наблюдалась в 44,6% случаев.

При злокачественных ИПВО распространение опухоли в позвоночный канал справа установлено у 35 (53,8%), слева — у 30 (46,2%) детей; при доброкачественных опухолях в 71,4% наблюдений опухоль проникала в позвоночный канал справа (рис. 1).

При злокачественных ИПВО паравертебральный компонент опухоли имел нечеткие контуры (83,1%), неровную крупнобугристую поверхность (86,2%), в то время как доброкачественные опухоли, напротив, сохраняли четкие (76,2%) контуры и ровную поверхность (71,4%). Неоднородная структура опухоли, обусловленная включениями известковой плотности и многузловатостью, одинаково часто встречалась как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях — 78,5 и 71,4% случаев, соответственно (рис. 2). При этом следует отметить, что неоднородная структура за счет кальцинатов при злокачественных опухолях выявлялась чаще, чем при доброкачественных (в 57,0 и 38,1% случаев, соответственно).

Увеличение расстояния между поперечными отростками позвонков и задними отрезками ребер чаще встречается при доброкачественных (61,9%), чем при злокачественных (47,6%) ИПВО.

Среди всей изученной группы у 56 из 86 детей (65,1%) размеры паравертебрального компонента опухоли чаще всего составляли высоту от трех до семи позвонков, больше семи позвонков — у 20 из 86 детей (23,3%). При этом доля паравертебрального компонента от трех до девяти позвонков составляла 84,6% случаев при злокачественных ИПВО; при доброкачественном характере течения — от трех до пяти позвонков — 57,2%, до семи позвонков — 23,8%. Особенности лучевой семиотики нейрогенных ИПВО имеют следующие уточнения: при злокачественных новообразованиях неоднородная структура паравертебрального компонента выявлена в 78,5% случаев, из них за счет кальцинатов в 57,0%; нечеткие контуры — в 83,1%, неровная крупнобугристая повер-



**Рис. 3.** Больная Т., 16 лет. Ганглионейробластома забрюшинного пространства справа. Рентгенограммы поясничного отдела позвоночника в прямой (А) и боковой (Б, В) проекциях

*Примечание.* 1 — неоднородность паравертебрального компонента; 2 — атрофия от давления прилежащих позвонков; 3 — расширение межпозвонкового отверстия.

хность — в 86,1%. Увеличение расстояния между поперечными отростками позвонков при злокачественных ИПВО выявлено в 30,7%, расширение межпозвонкового отверстия — в 26,2% наблюдений (рис. 3).

Деструкция прилежащих костных структур выявлена в 4,6% случаев.

При доброкачественных ИПВО четкие контуры установлены в 76,2%, ровная поверхность — в 71,4%, атрофия костной ткани от давления опухоли дужек позвонков — в 81,0%, увеличение расстояния между корнями дуг позвонков — в 71,4%, искривление позвоночника под углом, открытым в сторону опухоли — в 76,2% случаев. Доброкачественные нейрогенные опухоли, достигая больших размеров, сохраняли четкие контуры в 76,2% случаев. Ни в одном наблюдении не выявлено деструкции прилежащих костных структур.

Наличие кальцинатов в опухоли и атрофия дужек позвонков от давления опухоли встречались с различной частотой при злокачественных и доброкачественных ИПВО: (57,0–38,1 и 49,2–81,0%, соответственно). На основании совокупности рентгенологических признаков установлены критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и ИПВО: ровная поверхность в отличие от крупно- и мелкобугристой, четкие ровные контуры в отличие от неровных нечетких контуров заболевания; искривление позвоночника под углом, открытым в сторону опухоли, при доброкачественных опухолях.

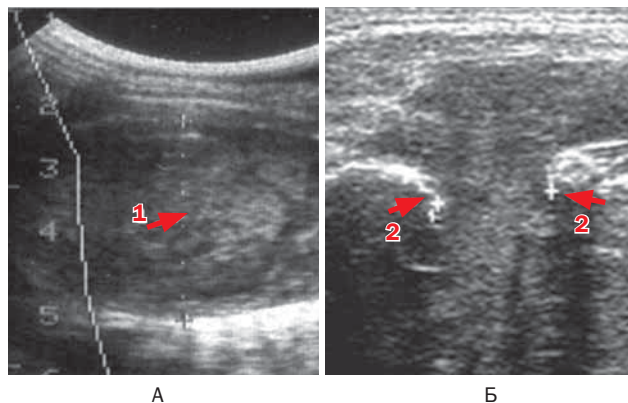
#### **УЗВТ-семиотика злокачественных и доброкачественных нейрогенных ИПВО у детей**

Проведен анализ результатов ультразвуковой вычислительной томографии у 65 детей со злокачественными и 21 ребенка с доброкачественными ИПВО. Учитывая, что позвоночный канал у детей до 1 года имеет преимущественно хрящевое строение, для его визуализации использова-

ли УЗВТ. Однако у детей старше 1 года отсутствует соответствующее акустическое окно для обследования позвоночного канала вследствие ossification костей с полным закрытием зон роста, так называемым скелетным созреванием. При локализации опухоли на шее, в заднем средостении, забрюшинном пространстве, малом тазу и пресакральной области проведение УЗВТ давало возможность оценить паравертебральный, дорзальный компоненты опухоли, выявить уровень проникновения опухоли в позвоночный канал, обнаружить опухолевые массы в межпозвонковом отверстии.

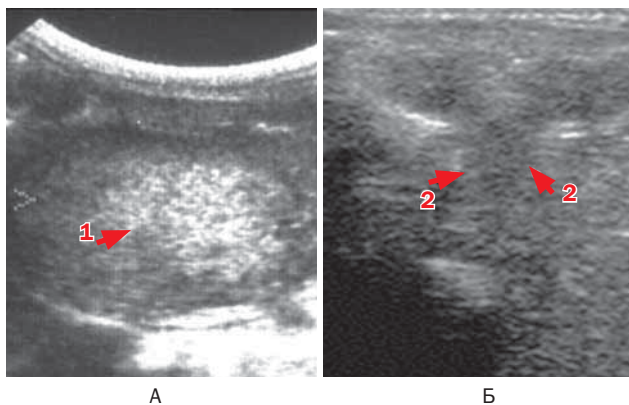
Ультразвуковой метод, помимо паравертебрального, позволил выявить у изученной группы детей и дорзальный компонент опухоли, причем при злокачественных новообразованиях он наблюдался достоверно чаще, чем при доброкачественных (в 33,9 и 19,1% случаев, соответственно;  $p < 0,05$ ; рис. 4).

Асимметричное расширение межпозвонкового пространства одинаково часто было как при злокачественных (75,4%), так и при доброкачественных опухолях (76,2%). При доброкачественном



**Рис. 4.** Больная М., 5 лет. Забрюшинная нейробластома с прорастанием в позвоночный канал. УЗВТ забрюшинного пространства (А) и мягких тканей поясничной области (Б)

*Примечание.* 1 — неоднородность структуры опухоли; 2 — опухолевые массы в межпозвонковом отверстии.



**Рис. 5.** Больной М., 10 лет. Ганглионеврома забрюшинного пространства. УЗВТ забрюшинного пространства (А) и мягких тканей поясничной области (Б)

*Примечание.* 1 — неоднородная структура опухоли; 2 — опухолевые массы в межпозвонковом отверстии.

характере течения опухолевые массы в межпозвонковом отверстии выявлялись в 85,7% случаев (рис. 5). При злокачественных опухолях у 3 детей опухоль на уровне проникновения перекрывала позвоночный канал полностью. Следует отметить, что при доброкачественных опухолях, по данным УЗВТ, удалось визуализировать распространение опухоли в позвоночный канал билатерально у 2 детей (9,5%).

На основании проведенного анализа установлено, что при злокачественных ИПВО низкая эхогенность опухоли отмечена в 86,2%, эхогенно-однородная структура — в 87,7%, крупнобугристая поверхность — в 72,3% наблюдений. При нечетких контурах в 72,3% случаев отсутствовала гипозоногенная прослойка между опухолью и прилежащими тканями; в 9,2% случаев установлена деструкция рядом расположенных ребер и позвонков. Наличие дорзального компонента опухоли было выявлено в 33,9% случаев.

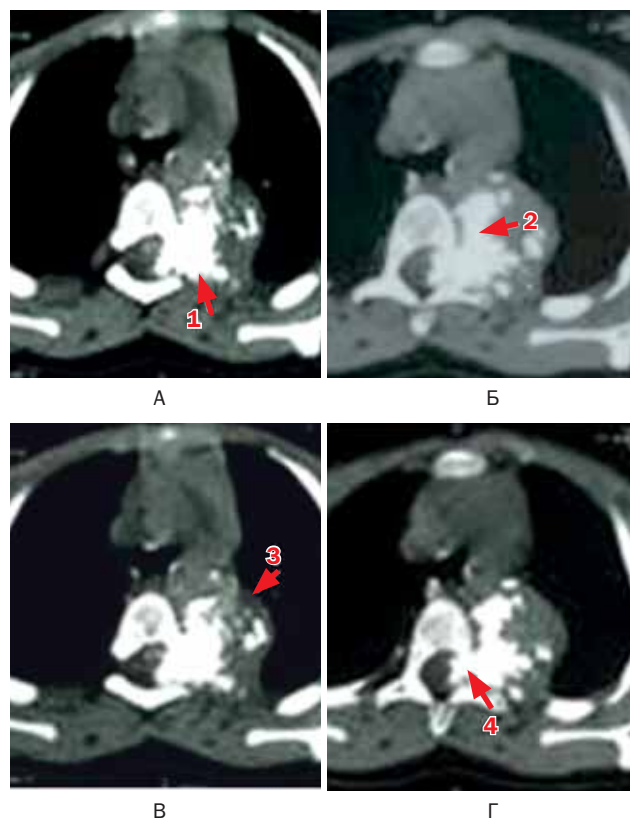
При доброкачественных нейрогенных ИПВО визуализировалась опухоль высокой эхогенности (85,7%), с ровной поверхностью (66,7%). Четкость контуров опухоли выявлена в 76,2% случаев, при этом прослеживалась гипозоногенная прослойка между опухолью и прилежащими тканями ( $p < 0,05$ ). Во всех наблюдениях (100,0%) отмечено отсутствие деструкции прилежащих костных структур.

Таким образом, по результатам УЗВТ, независимо от природы нейрогенная ИПВО определялась в паравертебральном и дорзальном отделах; представляла эхогенно-однородную структуру с наличием в ней гиперэхогенных участков, асимметричным расширением межпозвонковых отверстий и гипозоногенных масс опухоли в межпозвонковом отверстии. Сравнивая ультразвуковые признаки групп пациентов с нейрогенными ИПВО, выделены следующие дифференциально-диагностические критерии: доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных, характеризуются наличием гипозоногенной прослойки между опухолью и прилежащими тканями, ровной поверхностью, отсутствием деструкции прилежащих костных структур.

Следует отметить, что УЗВТ, в отличие от рентгенологического исследования, позволяет установить наличие дорзального компонента и двустороннее распространение опухоли в позвоночный канал.

### КТ-семиотика злокачественных и доброкачественных нейрогенных ИПВО у детей

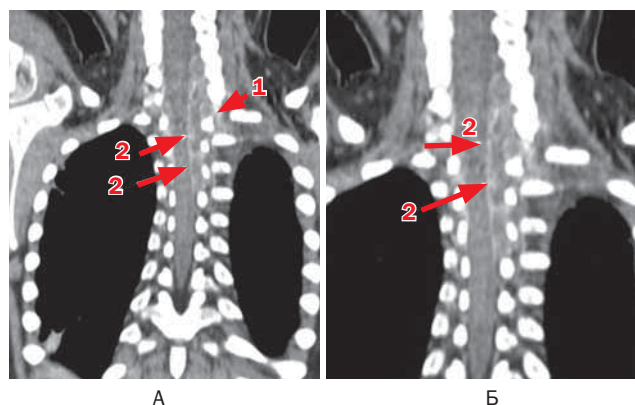
Изучены особенности компьютерно-томографических проявлений ИПВО у 67 из 86 детей (77,9%), из них 50 (74,6%) со злокачественными и 17 (25,4%) с доброкачественными ИПВО. Характеристика злокачественных и доброкачественных ИПВО проанализирована с учетом их локализации: выявлено, что при злокачественных формах опухоли одинаково часто были локализованы в грудном и поясничном отделах (32,0%). При сравнении рентгенологического и КТ-методов отмечено, что при компьютерной томографии отчетливо выявляется дорзальный и интравертебральный компоненты опухоли; более четко определяются локализация и распространенность паравертебрального компонента. При доброкачественных ИПВО опухоль преимущественно располагалась в грудном отделе (64,6% случаев). При злокачественных опухолях КТ-исследование позволило определить большую протяженность паравертебрального компонента:



**Рис. 6.** Больной Р., 12 лет. Менингиома заднего средостения слева. МСКТ грудного отдела позвоночника без контрастирования (А–Г)

*Примечание.* 1 — опухоль в паравертебральном и вертебральном отделах; 2 — участки кальцинатной плотности; 3 — крупнобугристая поверхность; 4 — опухолевые массы в межпозвонковом отверстии.





**Рис. 7.** Больной Н., 12 лет. Нейробластома шейно-грудной области слева. МСКТ грудного отдела позвоночника с контрастированием (А, Б)

*Примечание.* 1 — паравертебральное, 2 — внутривертебральное отображение опухоли на уровне шейного и верхнегрудного отдела позвоночника слева.

у 2 детей он прослеживался в грудопояснично-крестцовом отделе.

Проведен сравнительный анализ КТ-признаков, выявленных при злокачественных и доброкачественных ИПВО: помимо паравертебрального в 44,0% случаев установлено наличие дорзального компонента опухоли при злокачественных опухолях, в 35,3% — при доброкачественных, причем при доброкачественных отмечено распространение опухоли в позвоночный канал с обеих сторон в 17,6%, при злокачественных — в 4,0%.

При злокачественных нейрогенных ИПВО протяженность паравертебрального компонента в 46,0% случаев ограничивалась высотой тел пяти позвонков. Анализ результатов исследования показал, что как при злокачественных, так и при доброкачественных нейрогенных ИПВО протяженность паравертебрального компонента иногда достигала высоты тел одиннадцати позвонков (8,0 и 5,9% случаев, соответственно).

Изменения со стороны прилежащих костных структур наиболее выражены при доброкачественных нейрогенных ИПВО: атрофия от давления

дужек позвонков — до 70,6%, задних отростков ребер — до 58,8%, расширение межпозвонковых отверстий — до 88,2%, увеличение расстояния между поперечными отростками позвонков — до 88,2%, увеличение расстояния между корнями дуг позвонков — до 70,6% случаев.

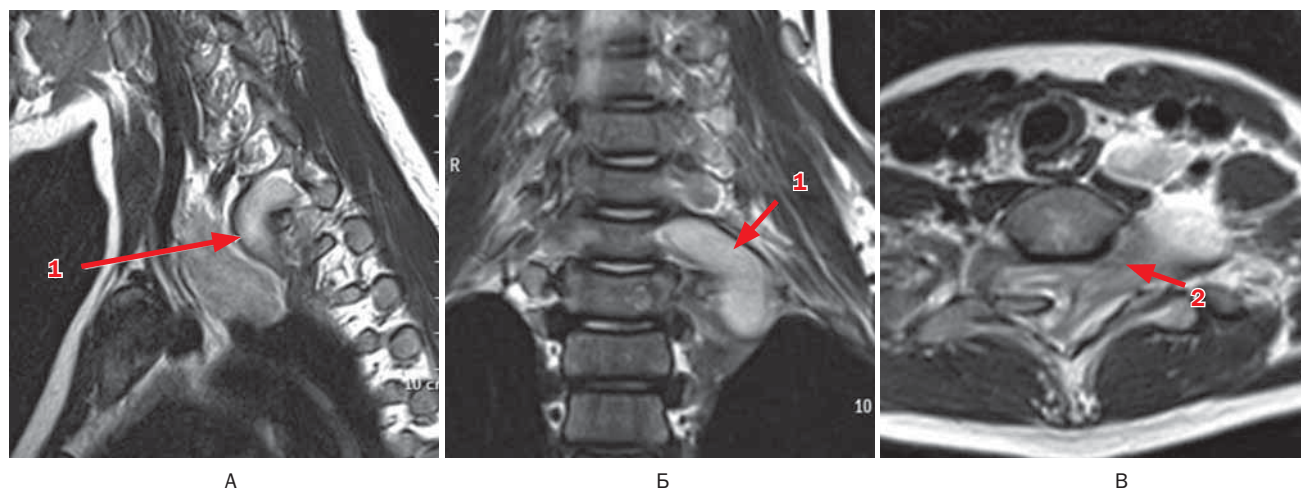
При злокачественных и доброкачественных ИПВО распространение опухоли в позвоночный канал через одно межпозвонковое отверстие выявлено в 66,0 и 70,6% случаев, соответственно (рис. 6).

При злокачественных ИПВО с протяженностью паравертебрального компонента от пяти до одиннадцати позвонков распространение опухоли в позвоночный канал отмечено в 22,0% через два межпозвонковых отверстия, в 8,0% — через три, в 4,0% — через четыре (рис. 7).

При доброкачественных нейрогенных ИПВО в 29,4% случаев наблюдалось расширение двух межпозвонковых отверстий и распространение опухоли через них в позвоночный канал (рис. 8).

При злокачественных нейрогенных ИПВО как паравертебральный, так и дорзальный компоненты опухоли имели неоднородную структуру (78,0%), кальцинаты в опухоли (56,0%), нечеткие неровные контуры (82,0%), крупнобугристую поверхность (78,0%). При этом отмечалось искривление позвоночника в сторону опухоли в 34,0%, атрофия от давления дужек позвонков — в 76,0%, атрофия задних отростков ребер — в 46,0% (рис. 9).

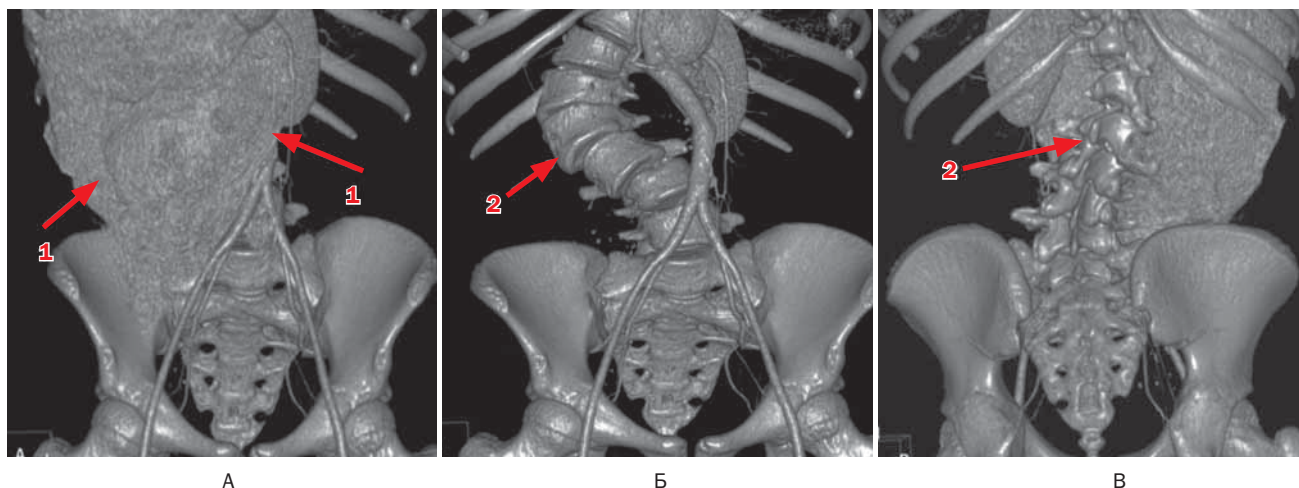
При изучении протяженности интравертебрального компонента выявлено, что в группе злокачественных опухолей интравертебральный компонент соответствовал высоте одного позвонка в 52,0% наблюдений; в группе доброкачественных опухолей — высоте двух позвонков в 53,0%. В редких наблюдениях (6,0%) при злокачественных опухолях интравертебральный компонент достигал высоты четырех позвонков и распространялся в позвоночный канал с двух сторон (рис. 10, 11).



**Рис. 8.** Больная Д., 7 лет. Ганглионеврома заднего средостения слева. МРТ шейного (А) и грудного (Б, В) отделов позвоночника

*Примечание.* Опухолевые массы интрапаравертебрально слева (1) соединены между собой через межпозвонковое отверстие перешейком (2).





**Рис. 9.** Больная А., 15 лет. Нейробластома забрюшинного пространства справа. МСКТ органов брюшной полости (А), забрюшинного пространства (Б) и малого таза (В) с болюсным контрастированием

Примечание. 1 — опухоль от нижнегрудных до крестцовых позвонков; 2 — искривление позвоночника.

### МРТ-семиотика злокачественных нейрогенных ИПВО у детей

Проведен анализ данных МРТ у 24 из 86 детей (27,9%) с нейрогенными злокачественными ИПВО.

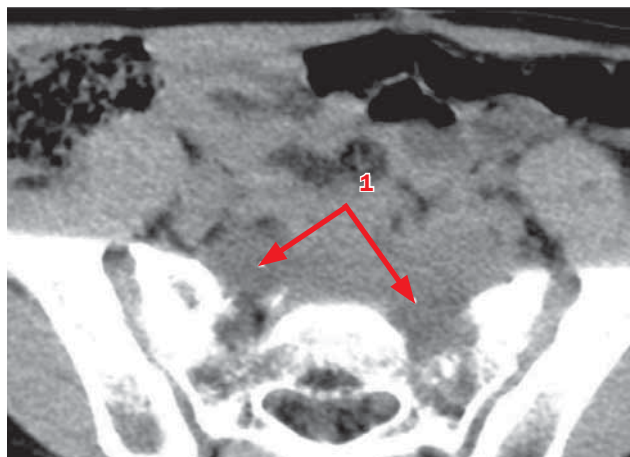
Опухоль выявлялась справа у 10 детей (41,7%), слева — у 14 (58,3%). Протяженность паравертебрального компонента была преимущественно от 3 до 7 позвонков в 70,8% наблюдений. Структура паравертебрального и дорзального компонентов была неоднородной (33,3%), с нечеткими контурами (83,3%), поверхность опухолевых образований — мелко- и крупнобугристой (33,3 и 66,7%, соответственно; рис. 12). Опухоли интрапаравертебральной локализации в 83,3% расширяли межпозвонковые отверстия, в 83,3% увеличивали расстояния между поперечными отростками позвонков; в 33,3% случаев выявлена деструкция прилежащих костных структур; кроме паравертебрального обнаружен и дорзальный компонент опухоли в 45,8% случаев.

При МРТ распространение опухоли в позвоночный канал через одно межпозвонковое

отверстие установлено в 62,5% случаев, при КТ-исследовании, так же как и при МРТ, распространение опухоли в позвоночный канал отмечено через два, три и четыре межпозвонковых отверстия в 25,0; 8,3 и 4,2%, соответственно. Следует отметить, что, несмотря на распространение опухоли в позвоночный канал, в 20,8% случаев не отмечалось девиации спинного мозга. В остальных 79,2% случаях, распространяясь в позвоночный канал, опухоль в различной степени перекрывала его просвет, наиболее часто наполовину (29,2% случаев). У 7 (29,2%) детей отмечалось искривление позвоночника в сторону опухоли.

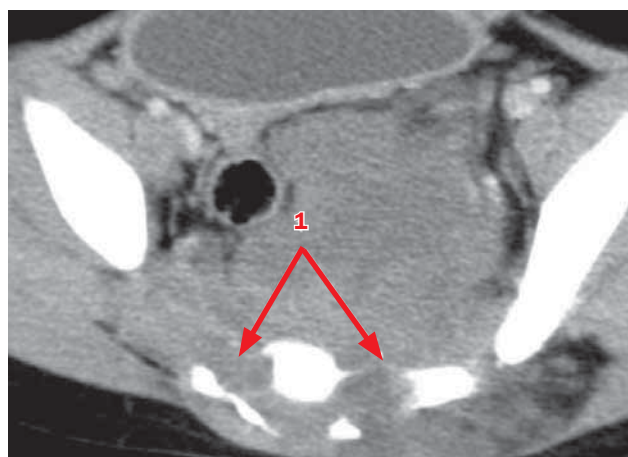
Таким образом, МРТ является методом, уточняющим состояние спинного мозга и степень его компрессии; определяющим более точно протяженность интравертебральной части опухоли в позвоночном канале, опухолевую инфильтрацию прилежащих мышечных тканей.

Комплексное применение лучевых методов диагностики в выявлении интрапаравертебральной нейробластомы показало высокую специфичность МСКТ, УЗИ и МРТ по сравнению с тра-



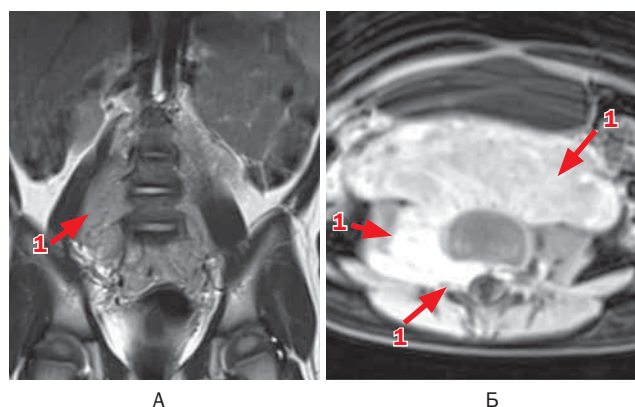
**Рис. 10.** Больной А., 5 лет. Нейробластома крестцово-копчиковой области. МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием

Примечание. 1 — расширение крестцовых отверстий и распространение опухоли через крестцовые отверстия с двух сторон.



**Рис. 11.** Больной К., 7 лет. Нейробластома крестцово-копчиковой области. МСКТ органов малого таза с болюсным контрастированием

Примечание. 1 — дорзальный компонент, распространение опухоли в крестцовый канал с двух сторон.



**Рис. 12.** Больная П., 8 лет. Забрюшинная нейробластома с прорастанием в позвоночный канал. МРТ поясничного отдела позвоночника (А, Б)

*Примечание.* 1 — неоднородная опухоль в пре-, пара- и вертебральной областях.

диционным рентгенологическим исследованием. Высокая положительная прогностическая ценность МСКТ и МРТ делает их ведущими в выборе метода для исследования при подозрении на интрапаравертебральную нейробластоу у детей (табл. 3).

#### Алгоритм обследования

На основании проведенного анализа лучевых методов исследования в выявлении ИПВО разработан алгоритм обследования детей в зависимости от возраста в соответствии с задачами лучевой диагностики (табл. 4).

В связи с задачами лучевой диагностики при выявлении интрапаравертебральной нейробластомы у детей в грудном возрасте и до 3 лет рекомендовано использование сочетания таких методов исследования, как ультразвуковая диагностика и многосрезовая компьютерная томо-

графия, поскольку вышеперечисленные методы у маленьких детей требуют кратковременной седации для обследования.

В возрастных группах от 3 до 7 и от 7 до 15 лет рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии как наиболее информативного метода в выявлении интрапаравертебральной нейробластомы, дающего возможность получить наиболее полную картину распространенности местного процесса, состояния окружающих тканей с наличием или отсутствием продолженного роста и перитуморального отека. При невозможности выполнения МРТ методами выбора являются ультразвуковая диагностика и многосрезовая компьютерная томография.

Разработанный алгоритм (рис. 13) позволяет в кратчайшие сроки уточнить локализацию и распространенность опухоли, повысить эффективность дифференциальной диагностики интрапаравертебральной опухоли (или нейробластомы) у детей, предотвратить развитие необратимых неврологических нарушений, связанных с компрессией спинного мозга, и улучшить качество жизни маленьких пациентов.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на наличие интрапаравертебральной нейробластомы необходимо использовать ультразвуковое исследование паравертебральной области для выявления паравертебрального и дорзального компонентов опухоли.
2. В качестве уточняющего метода для выявления интрапаравертебральной нейробластомы рекомендовано рентгенологическое исследование (РИ либо МСКТ).

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика лучевых методов диагностики при интрапаравертебральной нейробластоме, %

Методы	Чувствительность	Специфичность	Точность	+PV	-PV
УЗВТ	69,2	100	80,8	74,6	76,2
РИ	55,3	83,6	56,9	81,6	64,7
МСКТ	90,0	100	93,8	95,7	92,5
МРТ	92,3	100	90,0	96,2	60,0

*Примечание.* УЗВТ — ультразвуковая вычислительная томография, РИ — рентгенологическое исследование, МСКТ — многосрезовая компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

**Таблица 4.** Алгоритм обследования детей

Задачи лучевой диагностики	Возраст	0–3 года	4 года – 15 лет
Уточнение локализации		УЗВТ, МСКТ, РИ	МРТ (мв: УЗВТ)
Структура опухоли		УЗВТ, МСКТ, РИ	МРТ (мв: УЗВТ, МСКТ)
Местная распространенность		УЗВТ, МСКТ	МРТ (мв: УЗВТ, МСКТ)
Взаимоотношение с прилежащими органами и тканями		УЗВТ, МСКТ	МРТ (мв: УЗВТ, МСКТ)

*Примечание.* УЗВТ — ультразвуковая вычислительная томография, МСКТ — многосрезовая компьютерная томография, РИ — рентгенологическое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, мв — метод выбора.

Алгоритм диагностики интрапаравертебральной нейробластомы у детей

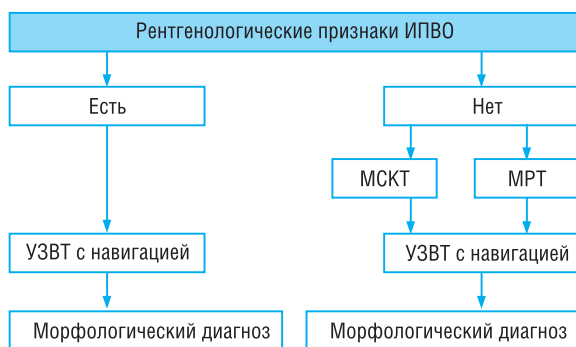


Рис. 13. Алгоритм диагностики интрапаравертебральной нейробластомы у детей

3. Выполнение МРТ рекомендовано для уточнения состояния спинного мозга и наличия опухоли в позвоночном канале.

4. Получение морфологического материала для установления диагноза возможно при использовании УЗВТ с навигацией.
5. Для сокращения времени обследования, уточнения природы изменений в паравертебральной и вертебральной областях следует руководствоваться разработанным алгоритмом, указывающим очередность использования методов лучевой диагностики с учетом их диагностической ценности в зависимости от возраста пациента и задач лучевой диагностики.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. (ред.). Детская онкология. Национальное руководство. М.: Практическая медицина. 2012. 648с.
2. Дурнов Л.А., Поляков В.Г. Руководство по детской онкологии. Ташкент. 2001. 500 с.
3. Malis J. Clinical presentation of neuroblastoma. H. Shimada ed. Neuroblastoma. Prague: University Hospital Motol and Charles University. 2013; 158 (1): 9–14.
4. Evans A.E. Staging and treatment of neuroblastoma. J Cancer. 1980; 45: 1799–1802.
5. Bernardi B., Pianca C., Pistamiglio P. et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. J Clin Oncol. 2001; 19 (1): 183–190.
6. Hussein M.D. et al. Paravertebral neurogenic tumors with intraspinal extension: preoperative evaluation and surgical approach. J Egypt Nat Cancer. 2009; 21 (1): 12–22.
7. Захарова Е.В. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике злокачественных опухолей средостения у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.14; 14.00.19. 2009. 30 с.
8. Терновой С.К., Синицын В.Е. Лучевая диагностика и терапия. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Мед. 2010. 304 с.
9. Kembhavi S.A., Rangarajan V., Shah S. et al. Prospective observational study on diagnostic accuracy of whole-body MRI in solid small round cell tumours. Clin Radiol. 2014; 69 (9): 900–908.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кириллова Ольга Александровна**, врач отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов исследования и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: kirillovaoo@gmail.com

**Михайлова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенодиагностики отдела лучевых методов исследования и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Волкова Любовь Дмитриевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов исследования и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Захарова Елена Владимировна**, старший научный сотрудник отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов исследования и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Казанцев Анатолий Петрович**, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

**Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: vgp-04@mail.ru



DOI: 10.15690/onco.v2i2.1344

**Р.С. Исмаил-заде, А.О. Тарасик, А.Т. Шиманский, Д.В. Кочубинский**Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,  
Минск, Республика Беларусь

## Десмоидные опухоли у детей

Освещено современное состояние проблемы лечения детей с десмоидными опухолями (ДО). Представлены результаты лечения детей в Республике Беларусь с 1995 по 2013 г. Всего пролечено 40 детей. Иссечение опухоли выполнено 39 больным, биопсия опухоли — 1. Лучевая терапия проводилась 14 больным, в том числе 6-ти в условиях локальной электромагнитной гипертермии. Химиотерапия проведена 10 детям (преимущественно винбластин + метотрексат), из них 6 — совместно с гормонотерапией (тамоксифен). У 4 детей проводилась только гормонотерапия. Десятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили, соответственно, 94 и 49%. Наш значительный опыт свидетельствует о довольно хорошем прогнозе ДО у детей. Частота рецидивов высокая — до 51%, проявляются, как правило, в течение года. Широкое иссечение ДО — метод выбора в лечении операбельных форм болезни. Химио- и/или гормоно-, а также лучевая терапия могут быть применены при лечении местнораспространенных и рецидивных форм заболевания.

**Ключевые слова:** десмоидные опухоли у детей, хирургическое лечение, лучевое лечение, химиотерапия, гормонотерапия, гипертермия.

**(Для цитирования:** Исмаил-заде Р.С., Тарасик А.О., Шиманский А.Т., Кочубинский Д.В. Десмоидные опухоли у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 131–138. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1344)

131

### ВВЕДЕНИЕ

#### Определение

Десмоидная опухоль (агрессивный фиброматоз, десмоидная фиброма) представляет собой мезенхимальную фибропролиферативную опухоль мягких тканей с местнодеструктивным ростом; составляет меньше 0,03% всех опухолей человека [1]. Первое описание десмоидной фибромы было сделано в 1832 г. McFarlane [2]. Спустя 6 лет после первого описания J. Muller по внешнему сходству опухоли с сухожилием ввел термин «десмоид» (греч. desmos — сухожилие) [3, 4].

### Этиология

Этиология десмоидной опухоли до настоящего времени не ясна. Обсуждают в качестве причин их развития генетические нарушения, эндокринные факторы, а также, возможно, предшествовавшую травму [5, 6].

У некоторых больных удается выявить мутации гена APC в хромосоме 5q21 (ген аденоматозного полипоза толстой кишки), одной из функций которого является регуляция содержания белка β-катенина. Повышение клеточного протеина приводит к усилению пролиферативной активности

**R.S. Ismail-zade, A.O. Tarasik, A.T. Shimanski, D.V. Kochubinski**

Belorussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

## Desmoid Tumors in Children

*The paper deals with current state of the treatment options in childhood desmoid tumor (DT). It presents the long-term results of treatment in children with DT in the Republic of Belarus from 1995 to 2013. 40 children were treated, 39 of them underwent tumor excision and 1 -tumor biopsy. Radiotherapy was conducted upon 14 patients including 6, who underwent radiotherapy with local hyperthermia. Chemotherapy (usually vinblastine + metotrexate) was administrated in 10 cases, 6 of them additionally received tamoxifen. Tamoxifen without chemotherapy was administrated in 4 patients as well. Ten years overall and relapse-free survival rates were 94 and 49% respectively. Our results based on considerable number of patients suggest that radical surgical excision is the method of choice in the treatment of DT patients. Additional chemo, radio as well as hormone therapy could be used in locally advanced and recurrent forms of disease.*

**Key words:** desmoid tumors in children, surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and hyperthermia.

**(For citation:** Ismail-zade R.S., Tarasik A.O., Shimanski A.T., Kochubinski D.V. Desmoid Tumors in Children. Onkopediatria. 2015; 2 (2): 131–138. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1344)



фибробластов. Мутации гена *APC* (*CTNNB1*) могут стать причиной формирования синдрома Гарднера — семейного полипоза толстой кишки, при этом вероятность развития ДО увеличивается в 1000 раз [3, 7]. На прогноз могут также повлиять случаи мутации *CTNNB1* без развития полипоза толстой кишки [8, 9].

Постулат об этиологической роли гормональных нарушений в развитии ДО был выдвинут еще в 1935 г. C.F. Geschiekter и D. Lewis [5].

Экспериментальные данные об участии эстрогенов в патогенезе агрессивных ДО были подтверждены и клиническими наблюдениями [5, 8, 10, 11].

### Частота встречаемости

Принято разделять десмоидные опухоли на абдоминальные (исходящие из брюшной стенки) и экстраабдоминальные, которые могут локализоваться на любом участке тела [3]. Частота патологии составляет 2–4 человека на 1 млн населения. По данным А.И. Ковалёва, включающим 402 случая, абдоминальные формы выявлены у 185 человек, 11 из которых — дети [4].

### Клинические проявления

Клиническая симптоматика десмоидных опухолей зависит от локализации и размеров. Чаще всего новообразования имеют вид узловых образований или плотных инфильтратов без четких границ. В литературе также описаны случаи спонтанной регрессии ДО [4, 12].

### Лечение

На протяжении многих лет единственным методом лечения ДО оставалось оперативное вмешательство, тем не менее, несмотря на совершенствование хирургической техники, частота рецидивов остается высокой (до 90%) [1, 5]. Радикальное иссечение (отсутствие в краях отсечения опухолевого роста) не всегда представляется возможным из-за инфильтративного роста и вовлечения соседних анатомических структур [12]. Описаны случаи роста десмоидных опухолей из множественных зачатков с последующим слиянием узлов [13]. Частичное иссечение ДО не рекомендуется, а при невозможности выполнить радикальное удаление целесообразно произвести биопсию новообразования.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения, а также биологические особенности роста ДО послужили предпосылкой для проведения лучевой, химио- и гормонотерапии.

Лучевая терапия признана эффективным методом лечения местнораспространенных и рецидивных форм заболевания. Уже в 60-е гг. прошлого века лучевая терапия стала применяться у пациентов со злокачественными опухолями, склонными к локорегионарным рецидивам, чаще всего в дозе 40–50 Гр [13]. Как правило, такая терапия проводится перед операцией с целью уменьшения массы

опухоли. Такое комбинированное лечение снижает частоту развития рецидивов [13, 14]. Однако лучевая терапия не рекомендована детям, в том числе пациентам в возрасте до 3 лет, поскольку может привести к серьезным поздним осложнениям. Накоплен значительный опыт проведения лучевой терапии в условиях локальной гипертермии [15]. После радикальной операции отпадает необходимость в лучевой и/или химиотерапии.

Широкое распространение в лечении детей с ДО получило также использование различных химиопрепаратов и их комбинированных схем. Так, в 80-х гг. прошлого столетия Weiss и Lackman впервые применили комбинацию винбластина и метотрексата в низких дозах у 8 больных, и у 6 из них была получена частичная/полная регрессия опухоли [16]. Режимы с включением доксорубицина, винкристина, дактиномицина и циклофосфана также были использованы в работах других ученых [17, 18].

Данные литературы свидетельствуют, что низкодозная химиотерапия с винбластином и метотрексатом в течение длительного времени (до 3–4 мес) в целом не уступает по эффективности другим комбинациям химиотерапии, при этом значительно реже наблюдаются нежелательные побочные действия [16, 19, 20]. Однако при больших десмоидных опухолях с инфильтрацией в жизненно важные структуры может быть использована схема VAC (винбластин, доксорубицин, цисплатин, ондансетрон) для относительно быстрого достижения эффекта.

Нецитотоксическую медикаментозную терапию (тамоксифен и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВС) при ДО стали применять в начале 80-х гг. [5, 21–23]. Тамоксифен рекомендован в больших дозах (2–3 мг/кг в сут) длительное время (в течение 1 года) [8, 21]. В пользу использования НПВС при десмоидных опухолях свидетельствует тот факт, что они могут инактивировать рецепторы PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ ) и тем самым затормозить не только рост опухоли, но и мутации в гене *APC* (*CTNNB1*) [8].

Имеется незначительный опыт использования химической и/или радиочастотной абляции, а также блокаторов тирозинкиназы (Gleevec, Канада) при местнораспространенных и рецидивных формах ДО [24, 25].

Целью данной работы стало изучение отдаленных результатов лечения детей с ДО в Республике Беларусь.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты лечения детей с ДО в Республике Беларусь с 1995 по 2013 г. Клинико-терапевтическая характеристика больных представлена в табл. Всего пролечено 40 пациентов, из них 23 мальчика и 17 девочек; средний возраст составил 6 лет 9 мес (8 мес – 15 лет). Опухоли

Таблица. Клинико-терапевтическая характеристика детей с десмоидными опухолями

№	Годы	М/Д	Локализация	Размеры, см	Общий объем лечения	Лучевая терапия	Химиотерапия	Нецитостатическая терапия	Исход
1	10	М	Левая ягодичная область	12×10×5	16.05.08 Иссечение опухоли 25.06.09 Иссечение рецидивной опухоли + ЛТ + ГТ Рецидив II. ЛТ с ЛГТ и ХТ	40 Гр 20 Гр + ЛГТ	Винбластин 6 мг Метотрексат 25 мг 3 мес	Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 3 мес	Жив. Стабилизация ДО
2	14	М	Правая голень с переходом в подколенную ямку	7×6×6	1994 Иссечение опухоли с резекцией м/берцового нерва 1999 Иссечение рецидива опухоли 2001 Неполное иссечение рец. опухоли 2004 Частичное иссечение опухоли	2001 44 Гр 2004 32 Гр			Жив. Стабилизация ДО
3	7	М	Правая ягодичная область	6×5×3	27.05.10 Иссечение опухоли 15.12.11 Иссечение рец. опухоли				Жив
4	7	М	Правое бедро	14×8	20.12.01 Иссечение опухоли				Жив
5	8	Д	Пресакральная область	7,5×7,2×6,5	11.11.99 Субтотальное удаление опухоли + ГТ			Тамоксифен 20 мг Вольтарен 25 мг 5 мес	Жива
6	8 мес	М	Брюшная стенка	6×5×5	01.12.10 Иссечение опухоли				Жив
7	13	М	Левая стопа	3×3×2	09.08.11 Иссечение опухоли 18.06.12 Иссечение рец. опухоли 17.01.13 Биопсия рецидива + ЛТ + ГТ	2013 60 Гр		Тамоксифен 30 мг	Жив. Стабилизация ДО
8	6	М	Правая ягодичная область	4×3×3	05.03.08 Иссечение опухоли Рецидив опухоли 2012. ХТ		Винбластин 4 мг Метотрексат 20 мг 3 мес		Жив. Стабилизация ДО
9	4	М	Левая ягодичная область с переходом в м/таз	10×9×7	01.09.02 Биопсия + ЛТ 06.12.02 Иссечение опухоли 14.09.04 Иссечение рец. опухоли. ХТ + ГТ	2002 2004 60 Гр	Винбластин 3 мг Метотрексат 20мг 3 мес	Тамоксифен 30 мг в течение 3 мес. Отказ от лечения	Жив. Стабилизация ДО
10	8	Д	Правая ягодичная область	9×8×6	01.04.98 Иссечение опухоли + ЛТ + ГТ	1998 52 Гр		Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 6 мес	Жива
11	2	М	Правое бедро	4×4	20.08.13 Иссечение опухоли				Жив
12	6	М	Брюшная полость	8×8×7	27.10.11 Удаление опухоли с резекцией желудка и толстой кишки				Жив
13	13	Д	Правая ягодичная область	10×9×6	2009 ГТ + ЛТ 04.02.10 Иссечение опухоли	2009 40 Гр		Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 25 мг 3 мес	Жива

Таблица. Клинико-терапевтическая характеристика детей с десмоидными опухолями (Продолжение)

№	Годы	М/Д	Локализация	Размеры, см	Общий объем лечения	Лучевая терапия	Химиотерапия	Нецитостатическая терапия	Исход
14	15	Д	Шея	4×3×2	2002 Иссечение опухоли 2004 Рецидив. ХТ + ГТ 26.03.07 Иссечение опухоли + ЛТ	2007 50 Гр	Метотрекат 30 мг еженедельно в течение 4 мес	Тамоксифен 30 мг Диклофенак натрия 30 мг 4 мес	Жива
15	6	Д	Левая ягодичная область	8×6×6	11.11.11 Открытая биопсия ЛТ + ХТ + ЛГТ. Иссечение опухоли	2011–2012 ЛТ 54 + ЛГТ	Метотрекат 20 мг Винбластин 8 мг 6 мес	Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 6 мес	Жива. Частичный регресс ДО
16	16	Д	Правая грудная стенка	6×3×3	01.11.01 Частичное иссечение опухоли				Жив
17	8	М	Передняя брюшная стенка	3×2	11.06.03 Иссечение опухоли				Жив
18	15	Д	Правая голень	18×10	21.03.00 Иссечение опухоли 12.09.01 Иссечение рец. опухоли ХТ + ГТ + иссечение III рец. 08.11.01 10.07.02 Иссечение IV рецидива с резекцией подколенной вены 13.09.02 Ампутация конечности	2001 46 Гр 2002 Брахи- терапия 40 Гр в экв.	Винкристин 2 мг Дактиномицин 2 мг Циклофосфан 2 мг 4 курса		Жива
19	4	Д	Правая ягодичная область	8×4×4	19.06.12 Иссечение опухоли 31.01.13 Иссечение рецидива опухоли ХТ + ЛГТ		Метотрекат 20 мг Винбластин 8 мг 6 мес		Жива
20	14	Д	Правая пахово- бедренная область	4×2	19.04.11 Иссечение опухоли				Жива
21	7	Д	Правая ягодичная область	5×4×5	29.01.13 Биопсия опухоли 27.03.13 Иссечение опухоли				Жива
22	3	М	Подчелюстная область слева	5×4×3	24.04.13 Иссечение опухоли левой парафарингеальной области				Жив
23	17	Д	Левое предплечье	4×2	04.05.12 Иссечение опухоли 01.06.12 Реиссечение				Жива
24	4	М	Левая ягодичная область с переходом в м/таз	10×5×3	7.07.04 Иссечение опухоли 03.05.05 Иссечение рец. опухоли + ЛТ	2005 55 Гр			Жив
25	9	М	Правая ягодичная область	11×10×6	29.10.09 Биопсия опухоли ЛТ + Иссечение опухоли от 15.02.10 ЛТ + ХТ + ЛГТ + ГТ	2009 40 Гр 2010 20 Гр	Метотрекса 20 мг Винбластин 8 мг 4 мес	Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 4 мес	Жив. Стабилизация ДО
26	14	М	Левая ягодичная область	6×5×4	28.12.00 Иссечение опухоли				Жива
27	1	М	Передняя брюшная стенка	6×5×4	01.12.10 Иссечение опухоли				Жива
28	3	Д	Правая ягодичная область	4×3×3	13.10.98 Иссечение опухоли + ЛТ 13.10.08 Иссечение рец. опухоли	1998 60 Гр			Жива

Таблица. Клинико-терапевтическая характеристика детей с десмоидными опухолями (Окончание)

№	Годы	М/Д	Локализация	Размеры, см	Общий объем лечения	Лучевая терапия	Химиотерапия	Нецитостатическая терапия	Исход
29	1	М	Правая ягодичная область	7×3×3	15.05.13 Открытая биопсия 27.08.13 Иссечение опухоли				Жив
30	10	М	Правое бедро	10×7×6	03.06.09 Иссечение опухоли				Жив
31	12	Д	Левое плечо и плечевой пояс	10×5×4	02.07.03 Иссечение опухоли 03.03.04 Иссечение рецидива опухоли + ЛТ + ЛГТ 2008 ЛТ + ХТ + ЛГТ + ГТ	2008 49 Гр 2009 20 Гр	Метотрексат 20 мг Винбластин 8 мг 9 мес	Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 9 мес	Жива. Стабилизация ДО
32	3	М	Височная область	2×1	16.09.03 Иссечение опухоли				Жив
33	5	М	Шея справа	5×4×3	06.05.05 Иссечение опухоли				Жив
34	3	Д	Правая ягодичная область	3×3	30.01.04 Иссечение опухоли 04.03.05 Иссечение рец. опухоли				Жива
35	15	М	Передняя брюшная стенка	10×10×6	10.11.05 Иссечение опухоли				Жив
36	7	Д	Правое бедро	16×8×7	03.11.02 Субтотальное удаление 03.08.05 Субтотальное удаление ГТ + ХТ 2008 ЛТ + ЛГТ + ХТ + ГТ	2008 60 Гр + ЛГТ	Метотрексат 23 мг Винбластин 10 мг 4 мес	Тамоксифен 20 мг Диклофенак натрия 20 мг 6 мес	Жива. Стабилизация ДО
37	7	М	Туловище	Множественные узлы + полипоз т/кишки	1995–1999 Удаление опухолевых узлов — 4 раза Прогрессирование	2 курса ЛТ 50 Гр	4 курса VAC Метотрексат 23 мг Винбластин 10 мг 4 мес		Умер 29.08.2002
38	7	М	Область колена	4×3×2	23.07.13 Иссечение опухоли				Жив
39	1	Д	Туловище	2×1×1	16.08.11 Иссечение опухоли 01.06.12 Иссечение рец. опухоли				Жива
40	4	Д	Левая ягодичная область	9×6×5	07.08.12 Биопсия опухоли		Метотрексат 12 мг Винбластин 3,5 мг 10 нед	Тамоксифен 10 мг Диклофенак натрия 10 мг 10 нед	Жива. Стабилизация ДО

Примечание. М/Д — мальчик/девочка, ДО — десмоидная опухоль, ЛТ — лучевая терапия, ЛГТ — локальная гипертермия, ХТ — химиотерапия, ГТ — гормонотерапия; схема VAC — винбластин, доксорубин, цисплатин, ондансетрон.



чаще были локализованы в ягодичных областях (у 14 детей) и конечностях (у 10). В передней брюшной стенке опухоль (абдоминальный десмоид) отмечена лишь у 4 детей.

Иссечение опухоли выполнено 39 больным, биопсия опухоли с последующей химиолучевой терапией — 2. После радикального иссечения ДО лучевая и/или химиотерапия не проводилась. Калечащая операция (ампутация на уровне нижней трети бедра) выполнена лишь у одной больной — после многократного рецидивирования опухоли с вовлечением магистрального сосуда (подколенная вена) и безуспешной попытки протезирования.

Лучевая терапия проводилась 14 пациентам, в том числе 6 больным — в условиях локальной электромагнитной гипертермии (непосредственно перед облучением). В зависимости от возраста ребенка и локализации патологии суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии составила 40–55 Гр.

Локальная гипертермия проводилась на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» на установке «Яхта-5» (г. Фрязино, Россия) с аппликатором, работающим с частотой 40,68 МГц [26]. Необходимый температурный режим (41,0–43°C) поддерживался не менее 60 мин.

Химиотерапия проводилась 10 больным (преимущественно винбластином в дозе 4–6 мг/м<sup>2</sup> и метотрексатом в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> — еженедельно в течение 4 мес), из них 6 — совместно с гормонотерапией (тамоксифен по 20 мг ежедневно). У 4 детей гормонотерапия проводилась без химиотерапии.

Отдаленные результаты лечения оценивали при помощи метода Каплана–Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом больные удовлетворительно переносили лечение. Осложнений при проведении операции, химио- и/или гормонотерапии отмечено не было.

Рецидивы опухоли возникли у 14 детей, из них у 5 — два раза и более, как правило, в течение 12 мес. Четверым проведены повторные операции. После проведения консервативных мероприятий в неоперабельных случаях (лучевая терапия, химио-/гормонотерапия) частичная регрессия отмечена у 1 пациента, стабилизация процесса — у 8, прогрессирование опухоли — у 1 (больной имел синдром Гарднера и впоследствии умер).

Остальные пациенты (39 детей) живы без признаков прогрессирования болезни. Сроки наблюдения составляют 1–16 лет (медиана наблюдения 74 мес).

Общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость детей в этой значительной группе составила 94 и 49%, соответственно (рис.). Полученные нами результаты лечения не уступают данным литературы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не существует унифицированной тактики лечения детей с местнораспространенными и рецидивными формами ДО. Несмотря на химиорезистентность, предпочтение отдают низкодозной химиотерапии, а также тамоксифену в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> в течение 4–6 мес с НПВС (сулиндак по 2 мг/кг). Лучевая терапия создает хорошую предпосылку для перевода местнораспространенных неоперабельных ДО в операбельное состояние, особенно у детей старшего возраста, а в сочетании с низкодозной химиотерапией способна привести и к стабилизации процесса на длительное время. Приводим собственное наблюдение.

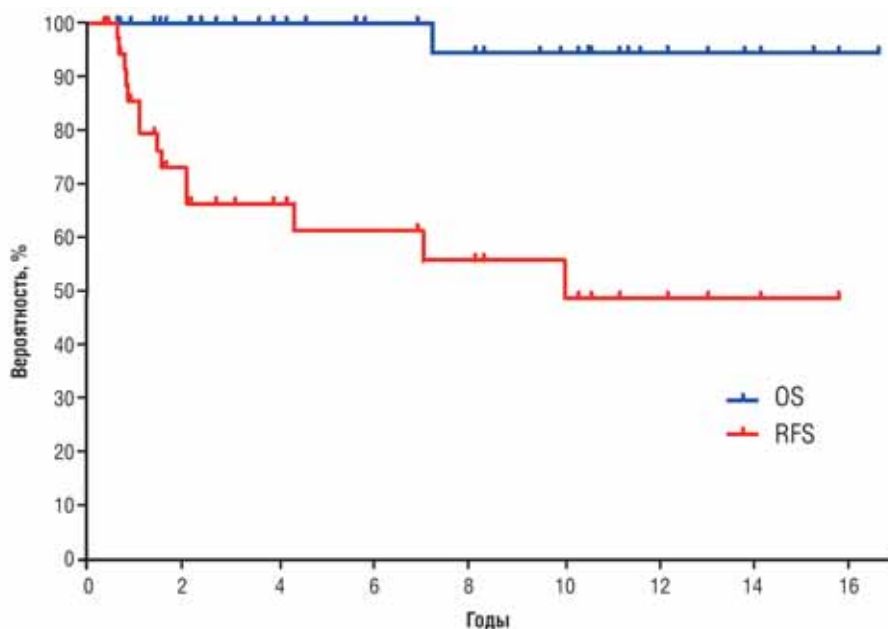


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость детей с десмоидными опухолями %.

Примечание. OS — общая выживаемость:  $n = 40$ ; 39 живы  $[94 \pm 5\%]$ , медиана наблюдения 74 мес, RFS — безрецидивная выживаемость:  $n = 40$ ; 14 рецидивов  $[49 \pm 11\%]$ .

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

Девочка С.Л., 13 лет, поступила в детскую онкологическую клинику 27.06.2003 с опухолевым образованием в мягких тканях левого плеча. С февраля 2002 г. отмечалось уплотнение в мягких тканях средней трети левого плеча. Травму отрицала. В мае 2003 г. после проведения физиопроцедур (электрофорез с лидазой) отмечался рост опухоли; 11.06.2003 в Брестском онкологическом диспансере произведена биопсия новообразования. Пересмотр готовых микропрепаратов № 1847: разрастание фибробластической опухоли (препараты плохого качества).

Компьютерная томография от 27.06.2003. В глубоких отделах по наружной поверхности левого плеча определяется неомогенное образование с неровными контурами 100×50×41 мм, медиально прилежит к плечевой кости без деструкции последней. Отмечается инфильтрация кожи.

02.07.2003 произведено широкое удаление опухоли мягких тканей средней трети левого плеча с иссечением надкостницы плечевой кости и выделением лучевого нерва, затем — пластика раны местными тканями. Послеоперационный период протекал гладко.

Гистологическое исследование № 1940-43: экстраабдоминальный фиброматоз с инфильтративным ростом.

С 22.07 по 26.08.2003 проводился послеоперационный курс лучевой терапии (СОД 48 Гр).

01.03.2004 при контрольном осмотре заподозрен рецидив опухоли в области верхней трети левого плеча. 03.03.2004 произведено широкое иссечение рецидивной опухоли. Во время операции обнаружен и удален также отдельно лежащий плотный узел в толще дельтовидной мышцы.

Гистологическое исследование № 724-27 (в обоих опухолевых узлах): экстраабдоминальный фиброматоз с инфильтративным ростом. Послеоперационный период протекал гладко.

Проводилась консервативная терапия тамоксифеном по 20 мг 2 раза в день и диклофенаком натрия по 20 мг 2 раза в день внутрь в течение 4 мес.

Больная консультирована по телефону проф. С.Л. Дарьяловой (МНИИО им П.А. Герцена, Москва). Рекомендовано тщательное динамическое наблюдение, КТ и УЗИ контроль.

23.03.2007 при ультразвуковом исследовании стала определяться гипэхогенная тень в дельтовидной области, в динамике — рост этой тени, хотя по данным КТ с контрастированием данных за рецидив не выявлено. 23.03.2007 под локальной анестезией произведена прицельная трю-кат (tru-cut) биопсия подозрительного очага.

Гистологическое исследование № 1458: участки десмоидной опухоли.

От предложенной операции и лучевой терапии мать отказалась.

03.05.2007 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) зоны поражения. Отмечался рецидив десмоида с вовлечением латеральной части плечевого сустава без инвазии костных структур. Повторно предложено лечение, от которого девочка и мать категорически отказались.

07.02.2008 при повторном исследовании зоны поражения методом МРТ отмечен рост опухоли. От лечения девочка (17 лет) и мать категорически отказались. При очередном обращении родители согласились на проведение лучевой терапии в условиях локальной электромагнитной гипертермии (терморрадиотерапия). С 20.02 по 21.03.2008 проводилась лучевая терапия в режиме обычного фракционирования: СОД 46 Гр на фоне 8 сеансов локальной гипертермии (41,0–43°C по 60 мин 2 раза в нед) с последующей низкодозной химио- (метотрексат еженедельно по 40 мг внутрь в течение 4 мес) и гормонотерапией (тамоксифен по 40 мг 2 раза в нед в течение 4 мес).

09.03.2009 при контрольном МРТ исследовании отмечалась выраженная регрессия опухоли. В области сустава и дистальной части ключицы сохранялась опухолевая масса. От радикальной операции по-прежнему отказывалась. Проводился повторный курс терморрадиотерапии (20 Гр в условиях 8 сеансов локальной гипертермии). От дальнейшего лечения пациентка отказывалась.

Ежегодно выполняется МРТ зоны поражения. Отмечается стабилизация процесса на протяжении 5 лет. В настоящее время пациентка (23 года) завершила учебу, работает, вышла замуж.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, наш значительный опыт свидетельствует о довольно хорошем прогнозе ДО у детей. Частота рецидивов высокая (49%), возникают, как правило, в течение 1 года после лечения. Широкое иссечение является методом выбора в лечении операбельных форм десмоидных опухолей. Химио- и/или гормонотерапия, а также лучевая терапия могут быть применены при лечении местнораспространенных и рецидивных форм заболевания.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Dormans J.P., Spiegel D., Meyer J. et al. Fibromatoses in childhood: the desmoid / fibromatosis complex. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 37: 126–31.
2. McFarlane J. Clinical reports of the surgical practice of the Glasgow Royal Infirmary. *Glasgow.* 1832. P. 63–66.

3. Гуревич Н.М., Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Новикова О.В. Особенности клинического течения десмоидных фибром у лиц мужского пола. *Рос. онкол. журнал.* 2006; 3: 15–18.
4. Ковалёв А.И. Особенности диагностики и лечения абдоминальных десмоидов у взрослых. *Медицинские новости.* 2000; 1: 38–42.
5. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Бойко А.В. и соавт. Гормонотерапия в лечении десмоидных фибром. *Рос. онкол. журнал.* 2006; 1: 4–10.
6. Alman B.A., Pajerski M.E., Diaz-Cano S. et al. Aggressive fibromatosis (desmoid tumor) is a monoclonal disorder. *Diagn Mol Pathol.* 1997; 6: 98–101.
7. Klemmer S., Pascoe L., De Cosse J. Occurrence of desmoids in patients with familial adenomatous polyposis of the colon. *Am J Med Genet.* 1987; 28: 385–92.
8. Domont J., Salas S., Lacroix L. et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutation in extraabdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer.* 2010; 102: 1032–1036.
9. Lasar A.J., Tuvin D., Hajbashi S. et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoids tumors. *Am J Pathol.* 2008; 173: 1518–1527.
10. Hansmann A., Adolph C., Vogel T. et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer.* 2004; 100: 612–20.
11. Reitamo J.J., Scheinin T.M., Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg.* 1986; 151: 230–7.
12. Faulkner L.B., Hajdu S.I., Kher U. et al. Pediatric desmoid tumor: retrospective analysis of 63 cases. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 2813–8.
13. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Королёва Л.А. Лечение десмоидных фибром в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. *Рос. онкол. журнал.* 1997; 3: 13–17.
14. Ismail-zade R.S., Kochubinsky D.V., Kovalev A.I. Desmoid tumors in children. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 37 (3): 401.
15. Ткачёв С.И., Алиев М.Д., Глебовская В.В. и соавт. Терморрадиотерапия в лечении десмоидных фибром: 10-летний опыт. *Вопр. онкол.* 2005; 51 (3): 347–349.
16. Weiss A.J., Lackman R.D. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer.* 1989; 64: 1192–4.
17. Janinis J., Patriki M., Vini L. et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* 2003; 14: 181–90.
18. Okuno S.H., Edmonson J.H. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer.* 2003; 97: 1134–5.
19. Skapek S.X., Hawk B.J., Hoffer F.A. et al. Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3021–7.
20. Skapek S.X., Ferguson W.S., Granowetter L. et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 501–6.
21. Lackner H., Urban C., Kerbl R. et al. Noncytotoxic drug therapy in children with unresectable desmoid tumors. *Cancer.* 1997; 80: 334–40.
22. Skapek S.X., Anderson J.R., Hill A.D. et al. Safety and Efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumor in children: Results of a Children's Oncology Group (COG) Phase II Study. *Ped Blood Cancer.* 2013; 60: 1108–1112.
23. Tsukada K., Church J.M., Jagelman D.G. et al. Noncytotoxic drug therapy for intraabdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35: 29–33.
24. Clark T.W. Percutaneous chemical ablation of desmoid tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14: 629–634.
25. Mace J., Bermann S., Sondak V. Response of extraabdominal desmoids tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer.* 2002; 95 (11): 2373–79.
26. Mazokhin V.N., Kolmakov D.N., Lucheyov N.A. et al. A HF EM installation allowing simultaneous whole body and deep local EM hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2000; 16 (3): 287–290.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Исмаил-заде Рейман Садыг оглы**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александро́ва МЗ РБ

**Адрес:** 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 287-95-28, **e-mail:** reiman1955@mail.ru

**Тарасик Александр Олегович**, врач-хирург операционного блока Республиканского научно-практического центра детской онкологии гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) МЗ РБ

**Адрес:** 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-42-22, **e-mail:** olek.tarasik@gmail.com

**Шиманский Артур Тади́кович**, кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком РНПЦ ДОГИ МЗ РБ

**Адрес:** 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-42-22, **e-mail:** artur\_shx@rambler.ru

**Кочубинский Дми́трий Вита́льевич**, заведующий онкологическим отделением № 1 РНПЦ ДОГИ МЗ РБ

**Адрес:** 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-42-22, **e-mail:** kotchou\_dv@mail.ru

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1345

**В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup>, Н.А. Сусулева<sup>1, 2</sup>, Е.И. Бойченко<sup>1, 2</sup>, И.В. Глеков<sup>1, 2</sup>, Р.В. Шишков<sup>1, 2</sup>,  
Т.Т. Валиев<sup>1, 2</sup>, И.В. Нечушкина<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Шишкин<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

## История кафедры детской онкологии

*Развитие детской онкологии, создание и расширение сети специализированной помощи детям по всей стране невозможно без постоянного последипломного обучения специалистов — детских онкологов. Кафедра детской онкологии реализует последипломную подготовку врачей по детской онкологии в Российской Федерации. В статье представлена история кафедры детской онкологии, цели и пути решения поставленных перед ней задач, перспективы дальнейшего развития.*

**Ключевые слова:** педиатрическая онкология, постдипломное обучение.

**(Для цитирования:** Поляков В.Г., Сусулева Н.А., Бойченко Е.И., Глеков И.В., Шишков Р.В., Валиев Т.Т., Нечушкина И.В., Шишкин Ю.В. История кафедры детской онкологии. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (2): 139–144. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1345)

Становление и развитие детской онкологии, создание и расширение сети специализированной онкологической помощи детям по всей стране невозможно без формирования и постоянного совершенствования кадров — специалистов детских онкологов. Эту первостепенную задачу и стала выполнять созданная по инициативе основоположника отечественной детской онкологии Льва Абрамовича Дурнова (рис. 1) и возглавляемая им до 2005 г. кафедра детской онкологии, которая с февраля 1990 г. существовала в виде курса при кафедре онкологии ЦОЛИУВ (Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей, ректор — профессор В.В. Гаврюшов), а в феврале 1993 г. курс был реорганизован в самостоятельную кафедру детской онкологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО, ректор — академик РАН Л.К. Мошетова). С 2005 г. кафедрой детской онкологии руководит

ученик Л.А. Дурнова академик РАН В.Г. Поляков (рис. 2).

Преподаванием детской онкологии стали заниматься наиболее опытные сотрудники института



**Рис. 1.** Лев Абрамович Дурнов

**V.G. Polyakov<sup>1, 2</sup>, N.A. Susuleva<sup>1, 2</sup>, E.I. Boychenko<sup>1, 2</sup>, I.V. Glekov<sup>1, 2</sup>, R.V. Shishkov<sup>1, 2</sup>,  
T.T. Valiev<sup>1, 2</sup>, I.V. Nechushkina<sup>1, 2</sup>, J.V. Shishkin<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## History of Pediatric Oncology Academic Department

*Development of pediatric oncology, formation and spread of specialized cancer care for children across the country is impossible without educational training of specialists — pediatric oncologists. Academic Department of Pediatric Oncology provide postgraduate specialized training in the Russian Federation. The paper presents the History of the of Pediatric Oncology Academic Department, its capabilities, goals, objectives and future prospects.*

**Key words:** pediatric oncology, postgraduate education.

**(For citation:** Polyakov V.G., Susuleva N.A., Boychenko E.I., Glekov I.V., Shishkov R.V., Valiev T.T., Nechushkina I.V., Shishkin J.V. History of pediatric oncology academic department. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 139–144. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1345)

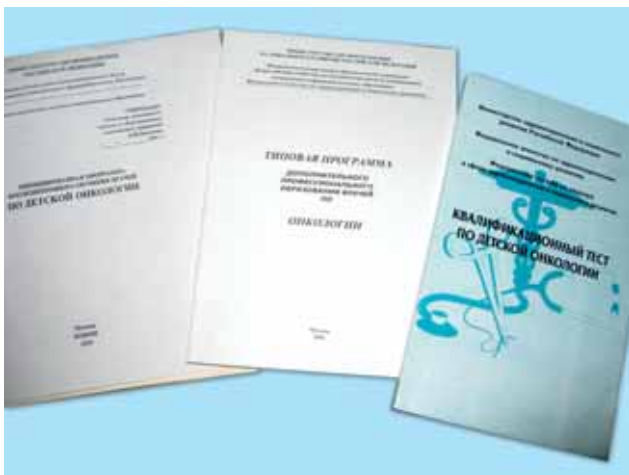




**Рис. 2.** Владимир Георгиевич Поляков проводит занятия с курсантами кафедры

детской онкологии со стажем практической работы 15–18 лет: канд. мед. наук Е.И. Бойченко, докт. мед. наук, проф. Ю.В. Пашков, канд. мед. наук Н.А. Сусулева. В период становления сотрудники кафедры опирались на большой опыт обучения предмету и методические подходы к преподаванию дисциплины на кафедре взрослой онкологии (заведующий кафедрой — член-корр. РАН, профессор И.В. Поддубная). Кафедрой разработана унифицированная (типовая) учебная программа по детской онкологии с учебными и учебно-тематическими планами различных циклов, которую перерабатывали, вносили необходимые изменения соответственно современным достижениям науки и практики в детской онкологии. Так же были разработаны квалификационные требования по специальности «Детская онкология» на II, I и высшую квалификационные категории и квалификационные тесты (рис. 3). Для проведения на высоком методическом уровне педагогического процесса были подготовлены учебники и методические пособия по основным разделам детской онкологии (рис. 4). Сотрудники кафедры принимали активное участие в написании лекций, руководств и глав в монографиях.

Актуальность последипломной подготовки врачей по детской онкологии обусловлена пре-



**Рис. 3.** Программы и квалификационный тест по детской онкологии

жде всего данными статистики, указывающими на ежегодный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей и высокую смертность от злокачественных опухолей (по данным Всемирной организации здравоохранения, 2-е место среди причин смертности). Одной из главных причин, объясняющих высокую детскую смертность от злокачественных опухолей, является то, что до 75% детей поступают в специализированные онкологические отделения в далеко зашедших стадиях опухолевого процесса (III–IV стадии). Основными причинами запущенности является низкая онкологическая настороженность и отсутствие базовых знаний по детской онкологии у врачей неонкологического профиля. Существует прямая зависимость результатов лечения от свое-



**Рис. 4.** Учебники и методические пособия по детской онкологии

временности поставленного диагноза и оказания адекватной специализированной помощи. Детская онкология как наука быстро развивается, появляются новые технологии обследования и лечения, внедрение которых дает возможность излечить все большее число больных в недалеком прошлом фатального недуга. На современном этапе усиливается значение не только борьбы за выживание детей с онкопатологией, но и качество их жизни, для чего проводятся комплексные мероприятия по ранней реабилитации больных, внедряются режимы рискадаптированного и органосохраняющего лечения. При этом возрастает роль врачей общего профиля в участии на всем протяжении лечебного процесса и последующем наблюдении за онкологическими больными.

Программа детской онкологии вобрала в себя широкий круг общих теоретических вопросов онкологии и частных специфических проблем детской онкологии. Особое значение программа дополнительного обучения врачей по детской онкологии приобрела после введения в 1997 г. специальности «Детская онкология» в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским

медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения РФ.

Цели, контингент и формы последипломного образования врача-специалиста детского онколога в переработанной программе определены в соответствии с приказами Министерства здравоохранения РФ:

- № 705н от 9 декабря 2008 г. «Об утверждении порядка совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников»;
- № 210н от 23 апреля 2009 г. «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения РФ»;
- № 415н от 7 июля 2009 г. «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».

В последние годы были приняты новые Федеральные законы РФ: от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации». Эти законы регулируют нововведения в системе последипломного образования. Поэтому созданные обучающие программы для повышения квалификации или профессиональной переподготовки стали более актуальными и ориентированными на конкретный планируемый результат. Это значит, что определяющим становится способность и готовность врача решать профессиональные задачи на основе полученных знаний и умений. В программах уточняются, какие компетенции у врача уже есть, и они будут совершенствоваться, а какие новые компетенции должны сформироваться на основе изучения данного курса. Содержание программ приближено к требованиям практического здравоохранения: сюда входят знание порядков и стандартов оказания медицинской помощи. Обязательным элементом программ является изучение фундаментальных дисциплин в соответствии со спецификой специальности — детской онкологии, усвоение врачами конкретных вопросов врачебной этики и деонтологии, необходимого объема знаний и практических навыков, смежных с детской онкологией дисциплин, urgentных состояний, медицины катастроф и ряда других. Программа является учебно-методическим нормативным документом, определяющим содержание и организационно-методические формы дополнительного образования врачей детских онкологов прежде всего в клинической ординатуре, на циклах профессиональной переподготовки, повышения квалификации как составной части непрерывного последипломного образования по специальности «Детская онкология».

В клиническую ординатуру принимаются врачи, имеющие высшее профессиональное образование по специальностям «060103 Педиатрия» и «060101 Лечебное дело». Обучение ведется с отрывом от основного места работы. Продолжительность обучения 2 года.

Интеграция России в систему европейского образования сталкивается с несоответствием минимального срока профессиональной подготовки специалистов после окончания медицинских вузов (в странах Евросоюза — 3–5 лет, в России — 2 года). Ставится вопрос о целесообразности прохождения годичной интернатуры по педиатрии перед ординатурой по детской онкологии, особенно для врачей с высшим профессиональным образованием по специальности «Лечебное дело», когда базовых знаний по педиатрии недостаточно, а это необходимое условие для понимания особенностей детской онкологии и правильного ведения больных. Однако сложность такой подготовки связана с низким финансовым обеспечением обучающихся врачей. После окончания ординатуры врачи продолжают совершенствовать свои знания и набирать практический опыт на рабочих местах в специализированных отделениях под патронажем наставников — опытных врачей детских онкологов с большим стажем работы, а также путем стажировок в крупных центрах детской онкологии в России и за рубежом.

За период существования кафедры детской онкологии обучение в ординатуре прошли 30 человек.

Ординаторы, проявившие склонность к научным исследованиям и принимавшие в них активное участие, имеющие печатные работы, получают рекомендации для поступления в аспирантуру на кафедру онкологии (10 человек) или в академическую аспирантуру РОНЦ им. Н.Н. Блохина и пополняют кадровый состав НИИ детской онкологии.

На цикл профессиональной переподготовки по специальности «Детская онкология» принимают врачей, имеющих высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия», а также при наличии послевузовского профессионального образования по одной из специальностей: «Педиатрия», «Детская хирургия», «Онкология» и стажа работы в детской онкологии свыше 5 лет.

Профессиональная переподготовка возможна лишь для ограниченного контингента врачей, которые работают в детской онкологии свыше 5 лет и имеют практический опыт в детских онкологических клиниках, но, в силу ряда причин, не прошли профессиональной подготовки по специальности.

Нормативный срок обучения на цикле профессиональной переподготовки составляет 576 часов аудиторных занятий.

Слушатели, освоившие образовательную программу профессиональной переподготовки и успешно прошедшие государственную итоговую

аттестацию, сдавшие квалификационный экзамен, получают диплом профессиональной переподготовки государственного образца и сертификат специалиста.

Целью циклов повышения квалификации (в прежних программах — циклы общего усовершенствования) является дальнейшее пополнение знаний специалиста по актуальным вопросам детской онкологии, более глубокое освоение практических навыков в соответствии с предъявленными к нему профессионально-должностными требованиями. На цикл принимаются врачи детские онкологи, имеющие стаж работы по специальности 10 лет и более. Нормативный срок повышения квалификации составляет 144 часа аудиторных занятий. Периодичность обучения на циклах общего усовершенствования должна быть не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности.

Слушателям, освоившим образовательную программу повышения квалификации и успешно прошедшим итоговую аттестацию, сдавшим квалификационный экзамен, выдается документ установленного образца (свидетельство) об общем усовершенствовании и сертификат специалиста.

Присоединение России к европейскому пространству высшего образования предусматривает модернизацию подходов к системе непрерывного послевузовского образования врачей с использованием системы зачетных единиц; разработку и внедрение новых форм и технологий в соответствии с принципами европейской образовательной системы. Сюда входит и дистанционное обучение. Подписанная 19 июня 1999 г. министрами высшего образования 29 европейских стран Болонская декларация предусматривает «переориентацию медицинского образования и медицинской практики во имя здоровья каждого». В соответствии с Болонской декларацией, основой учебного процесса должно быть приобретение компетенций, а не время, потраченное на их получение. Компетенции имеют несколько уровней, каждый из которых базируется на усвоении предыдущего.

- Уровень «Знать» — чисто теоретическое знание.
- Уровень «Знать как» — применение знаний.
- Уровень «Показать как» демонстрирует способность использовать определенное знание или принимать определенные решения.
- Уровень «Сделать» демонстрирует его в ежедневной работе.

Система зачетов определяет активность врача в усвоении новых знаний и методик и обсуждении своего опыта, его участие в проводимых школах по различным вопросам детской онкологии, симпозиумах, конференциях, съездах, публикациях.

Целью циклов повышения квалификации (тематического усовершенствования) является совершенствование теоретических и практических навыков по отдельным разделам и направлениям детской онкологии в соответствии с характером работы и занимаемой должностью. Нормативный срок

обучения на цикле составляет 72, 108 и 144 аудиторных часа.

При подготовке студентов в медицинских институтах педиатрического профиля на кафедрах детской хирургии выделен курс по детской онкологии, где в ограниченное время даются основы детской онкологии. При этом возрастает роль подготовки таких преподавателей по детской онкологии, обеспечение их всем методическим материалом. Последипломное обучение врачей по детской онкологии может осуществляться на факультетах усовершенствования врачей, которые сейчас начинают функционировать в виде курсов детской онкологии на кафедрах детской хирургии, и для этих курсов также необходимо готовить преподавательские кадры. Этим обеспечивается единый подход в преподавании дисциплины с учетом современных представлений относительно проблем этиопатогенеза, развития, диагностики и лечения опухолевых заболеваний детского возраста.

Немаловажную роль в детской онкологической службе играет средний медицинский персонал, специально подготовленный для работы в детских онкологических учреждениях с учетом специфики работы. В связи с этим необходима подготовка преподавателей медицинских колледжей и медицинских училищ по детской онкологии. С 1995 г. на кафедре детской онкологии осуществляется работа по подготовке преподавательских кадров на специально разработанных циклах повышения квалификации продолжительностью 3 нед (108 аудиторских часов).

Важным также является знакомство с проблемами детской онкологии организаторов здравоохранения на 2-недельных циклах повышения квалификации, направленных на улучшение системы организации онкологической помощи детям. На подобных циклах организаторы здравоохранения проникаются важностью проблем детской онкологии и необходимостью их решения, становятся активными борцами за качество оказываемой помощи детям с онкопатологией.

Циклы повышения квалификации для врачей различного профиля продолжительностью 2 нед, а также прерывистые циклы — 144 аудиторных часа, распределенных в течение 4–6 мес, призваны служить пропаганде знаний по детской онкологии среди врачей общелечебной, общепедиатрической сети, что должно привести к улучшению ранней диагностики и оказанию своевременной квалифицированной помощи пациентам. Идеально прохождение тематического цикла по детской онкологии каждым врачом, который так или иначе контактирует с детьми с онкопатологией, включая и взрослых специалистов, для правильного ведения лиц, перенесших в детстве онкологическое заболевание, уже переступивших детский возраст. Это касается хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов и других специалистов.



Клинической базой кафедры детской онкологии РМАПО с момента ее создания является НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, имеющий 150-кочный фонд. Это позволяет использовать огромный потенциал научно-практической деятельности института, уникальный клинический материал, накопленный за 40-летний период. Курсанты кафедры имеют возможность ознакомления с передовыми научно-техническими достижениями и концепциями в онкологии вообще и в детской онкологии в частности. Благодаря регулярно проводимым в РОНЦ им. Н.Н. Блохина научно-практическим конференциям, школам, симпозиумам и др., в том числе с международным участием, курсанты кафедры под руководством специалистов высокого класса осваивают все этапы диагностики и лечения злокачественных опухолей детского возраста. На семинарах рассматриваются вопросы стратегии и тактики обследования и лечения детей с онкопатологией, разбираются конкретные сложные случаи из практики, решаются клинические задачи, отрабатываются клинические навыки в работе с пациентом в условиях консультативной поликлиники и стационара. Кафедра располагает всем необходи-

мым современным арсеналом учебно-методических средств: от хорошо оснащенной клинической базы до высококачественных технических средств обучения (компьютерный класс, видеофильмы, современные зарубежные и отечественные протоколы лечения). Кроме сотрудников кафедры к работе с курсантами привлечены ведущие специалисты НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина: генетики, патоморфологи, радиологи, иммунологи и др. Несмотря на известные экономические трудности, число курсантов, прошедших обучение на кафедре детской онкологии РМАПО, с каждым годом увеличивается. Кафедра ежегодно проводит 11–12 различных циклов. За 25 лет работы обучение на кафедре прошли свыше 1500 специалистов детских онкологов и около 4500 врачей неонкологического профиля. Широка география подготовки врачей по детской онкологии — от регионов на Дальнем Востоке до европейской части России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

143

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по детской онкологии. Под ред. акад. РАМН Л.А. Дурнова. М.: МИКЛОШ. 2003. 514 с.
2. Клинические лекции по детской онкологии: Учебное пособие: Ч. I. Под ред. Л.А. Дурнова. М.: Медицинское информационное агентство. 2004. 271 с.
3. Клинические лекции по детской онкологии. Ч. II. Под ред. Л.А. Дурнова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006. 240 с.
4. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина. 2012. 684 с.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина. 2015. С. 505–581.
6. Опухоли у детей. Рациональная фармакотерапия в онкологии. Руководство для практикующих врачей. Глава 61. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова, проф. В.А. Горбуновой. М.: Литтерра. 2015. С. 609–661.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

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

**Сусулева Наталья Александровна**, доктор медицинских наук, врач детский онколог НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (905) 573-78-79, **e-mail:** susuleva@mail.ru

**Бойченко Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, врач детский онколог НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», доцент кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53

**Глеков Игорь Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиологическим НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53



**Шишков Руслан Владимирович**, доктор медицинских наук, врач детский онколог НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53

**Валиев Тимур Теймуразович**, кандидат медицинских наук, врач детский онколог НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», доцент кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53

**Нечушкина Иннеса Викторовна**, доктор медицинских наук, врач детский онколог НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53

**Шишкин Юрий Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научного планирования и подготовки кадров ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-18-09

## ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

### МЕЖДУНАРОДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ EURAMOS-1 ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОСАРКОМЫ

(по материалам: Smeland S., Whelan J., Bielack S.S. et al. Event-free Survival and Overall Survival in 2,253 Patients with Osteosarcoma Registered to EURAMOS-1. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 10512).

**М**асштабные клинические исследования позволяют проанализировать результаты лечения в больших группах больных и получить наиболее достоверные данные. EURAMOS-1 (NCT00134030) представляет собой международное исследование по лечению остеосаркомы, состоящее из двух рандомизированных контролируемых исследований в III фазе клинических испытаний, на которых изучалась оптимизация послеоперационного этапа лечения в соответствии с гистологическим ответом опухоли на предоперационную химиотерапию. Представлены результаты бессобытийной и общей выживаемости 2253 пациентов с остеосаркомой, получивших лечение по протоколу EURAMOS-1.

Одной из задач было доложить об исходах заболевания для всех пациентов, зарегистрированных в этом крупном международном исследовании. Критериями включения были следующие: время от момента диагностической биопсии < 30 дней; возраст больных ≤ 40 лет; выявленный локализованный или первично метастатический вариант остеосаркомы; высокая степень злокачественности новообразования с поражением конечностей или аксиального скелета; резектабельная опухоль; кандидаты для включения в исследование подходили для лечения и последующего анализа.

Программа лечения включала предоперационную химиотерапию метотрексатом, доксорубицином, цисплатином (MAP); оперативный этап лечения; послеоперационную химиотерапию, основанную на схеме MAP в соответствии с вариантом рандомиза-

ции и ответом на предоперационную химиотерапию.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от момента диагностической биопсии до самого раннего из событий — смерти, местного рецидива, новых метастатических очагов, прогрессирования метастатического варианта, второй опухоли или даты последнего контакта; затем определялась общая выживаемость (ОВ) с применением стандартных статистических методов анализа.

В исследование с 2005 по 2011 г. были включены 2260 пациентов из 17 стран (более 300 клинических центров). Опухоли были представлены следующей локализацией: 13% — проксимальные отделы бедренной или плечевой кости, 82% — другие отделы конечностей, 5% — поражение аксиального скелета. У 16% пациентов были подтвержденные метастазы. Классический вариант остеосаркомы диагностирован у 92% пациентов. Средний возраст больных составил 14 лет. В рандомизацию включены 1334 (59%) пациента, 919 (41%) — не вошли в нее. Медиана наблюдения — 5,2 года. Были представлены и проанализированы 1000 событий и 634 смертельных исхода.

От момента биопсии 5-летняя БСВ составила 54%, 5-летняя ОВ — 71%. У 1881 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя БСВ составила 59%, 5-летняя ОВ — 75%. У 357 пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы 5-летняя БСВ составила 29%, 5-летняя ОВ — 46%. Прогностическая модель предполагается в ходе дальнейших исследований.

Таким образом, показатели БСВ и ОВ в данном многоцентровом межнациональном исследовании были сопоставимы с результатами, представленными отдельными центрами. Авторы использовали более широкий спектр критериев для включения в протокол, чем большинство других исследований по изучению остеосаркомы, за счет включения пациентов с аксиальным или метастатическим поражением.

Подготовлено Э.Р. Сенжаповой

УДК:616.839.1-006.48-053.2  
DOI: 10.15690/onco.v2i2.1346

А.Е. Соловьёв<sup>1</sup>, В.В. Моргун<sup>2</sup>, А.П. Пахольчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup> Запорожская областная детская клиническая больница, Украина

## Особенности нейробластом у детей

Нейробластома — наиболее частая злокачественная опухоль детского возраста, которая чаще всего локализуется в забрюшинном пространстве. Первоначально симптомы нейробластомы не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания. Диагностике помогают УЗИ, КТ. За последние 10 лет в клинике детской хирургии г. Запорожья наблюдали 26 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет с нейробластомой. В настоящее время 14 из них живы. Радикальное удаление опухоли эффективно только у детей первого года жизни. Химиотерапия эффективна у половины всех оперированных детей.

**Ключевые слова:** нейробластома, средостение, забрюшинное пространство, дети.

(Для цитирования: Соловьёв А.Е., Моргун В.В., Пахольчук А.П. Особенности нейробластом у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 145–148. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1346)

### ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома — злокачественную опухоль — впервые описал в 1865 г. немецкий ученый Рудольф Вирхов. Патология развивается из симпатических ганглиев и встречается только у детей [1, 2]. Различают 3 типа опухолей, отличающихся друг от друга степенью дифференциации, — ганглионеврому, ганглионейробластома и нейробластома [3–6].

В структуре онкологической заболеваемости у детей нейробластома занимает 4-е место. Опухоль имеет четкое морфологическое сходство с тканью развивающейся симпатической нервной системы и может возникнуть в любом месте организма, где присутствуют симпатические ганглии [3–6]. Чаще нейробластома локализуется паравerteбрально в забрюшинном пространстве [2, 4, 7–10].

Клиническая картина зависит от локализации первичной опухоли, стадии, симптоматичности

метастазов [4, 5, 11–14]. Выживаемость детей с нейробластомой составляет около 50% [3–5, 8, 10, 15].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

За последние 10 лет в клинике детской хирургии г. Запорожья наблюдали 26 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет с нейробластомой. У одного ребенка опухоль локализовалась на шее и проросла в грудную полость.

#### Наблюдение 1

Девочка М., возраст 5 лет (история болезни № 110). Поступила в клинику детской хирургии с жалобами на опухолевидное образование в области шеи справа, которое появилось летом 2013 г. На компьютерной томографии (КТ) от 12.07.13, кроме того, выявлена опухоль верхнезаднего средостения справа (рис. 1). Выполнена биопсия.

145

A.E. Solovev<sup>1</sup>, V.V. Morgun<sup>2</sup>, A.P. Pakholchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporozhye State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Zaporizhia Regional Children Hospital, Ukraine

## Features of Neuroblastomas in Children

Neuroblastoma is the most common malignant tumor of childhood, which is most often localized in the retroperitoneal space. Initial symptoms of neuroblastoma are not specific and can mimic a variety of pediatric diseases. Ultrasound and CT ensure accurate diagnosis. Over the past 10 years in Zaporozhye pediatric surgery clinic observed 26 children with neuroblastoma in age from 3 months to 12 years. Till this time 14 are survived. Radical removal of the tumor is only effective in children 1 year of age. Chemotherapy is effective in half of all operated children.

**Key words:** neuroblastoma, mediastinum, retroperitoneum, children.

(For citation: Solovev A.E., Morgun V.V., Pakholchuk A.P. Features of Neuroblastomas in Children. Onkopediatria. 2015; 2 (2): 145–148. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1346)

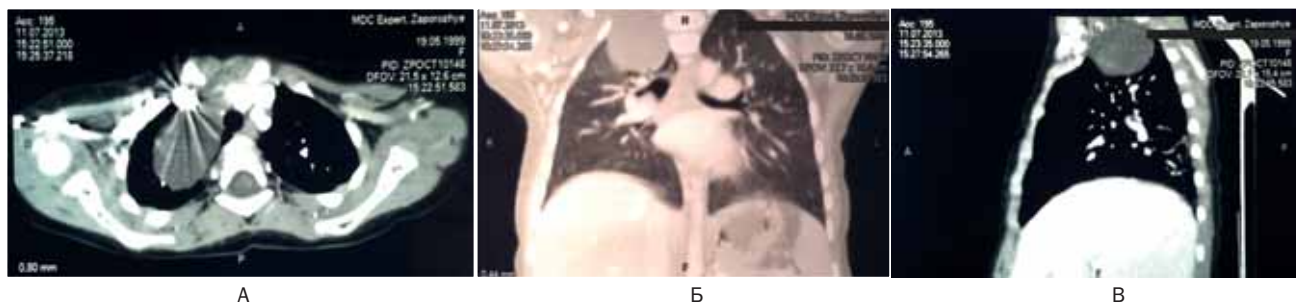


Рис. 1 (А–В). Компьютерная томография. Нейробластома шеи справа с прорастанием в грудную полость

**Патогистологическое заключение:** нейробластома (патологоанатом О.К. Степановский).

Было принято решение удалить сначала опухоль грудной полости. 17.10.13 проведена торакотомия: удаление опухоли верхнезаднего средостения справа (проф. А.Е. Соловьёв).

**Патогистологическое заключение:** нейробластома заднего средостения (патологоанатом О.К. Степановский).

Ребенок консультирован в Национальном институте рака г. Киева: диагноз подтвержден, назначена химиотерапия по утвержденному Министерством здравоохранения Украины (МОЗ) протоколу нейробластом.

В последующем стала заметно увеличиваться опухоль в области шеи. 05.02.14 произведено удаление опухоли шеи справа (проф. А.Е. Соловьёв).

Наблюдение показывает, что нейробластома шеи может прорасти в грудную клетку, и наоборот. При этом возникает вопрос: в какой последовательности надо проводить хирургическое вмешательство?

У 9 детей, среди которых 5 девочек и 4 мальчика, нейробластома располагалась в заднем средостении. Четверо детей были в возрасте до 1 года. Справа опухоль локализовалась у 5 детей, слева — у 4.

Растущая опухоль приводила к сдавлению органов грудной полости. Основные жалобы дети предъявляли на боль в грудной клетке, лихорадку, потерю в весе. У пациентов отмечались постоянный кашель, дыхательные расстройства, дисфагия, срыгивания. У некоторых детей выявлена деформация грудной клетки. Диагностика была основана на данных осмотра, аускультации, перкуссии и рентгенологических методах исследования.

## Наблюдение 2

Девочка А., возраст 10 мес (история болезни № 186). Поступила в клинику детской хирургии 08.01.13 с диагнозом «Опухоль заднего средостения слева».

Из анамнеза известно, что опухоль грудной полости слева у ребенка была выявлена при профилактическом осмотре. На рентгенограмме в заднем средостении определялась опухоль больших размеров. Девочка направлена в клинику детской хирургии г. Запорожья.

На КТ грудной и брюшной полости от 11.01.13 имеются признаки объемного образования заднего средостения слева (рис. 2). Слева на всех этажах средостения, компрометируя левый главный бронх, паренхиму легкого, смещая органы средостения вправо, находится очаг мягкой плотности размером 86×54×46 мм.

17.01.13 проведена операция: удаление опухоли заднего средостения слева размером 9×5×5 см, плотно фиксированной к боковой и задней поверхности грудной клетки (проф. А.Е. Соловьёв). **Патогистологическое заключение:** морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют нейробластоме.

Ребенок консультирован в Национальном институте рака: диагноз подтвержден, согласована химиотерапия.

Среди всех опухолей надпочечника чаще всего у детей встречаются нейробластомы. Расположение опухоли в области надпочечника при отсутствии гиперпродукции гормонов позволяет чаще предполагать нейробластому. Вначале клиническая картина нейробластомы надпочечника у детей не позволяет врачу определить, в каком слое надпочечника имеются нарушения. Ультразвуковое исследование (УЗИ), и особенно КТ, при отсутствии гиперпродукции гормонов дают возможность заподозрить диагноз нейробластомы.

У 1 из 12 детей с опухолями надпочечников диагностирована аденома, у 2 — феохромоцито-



Рис. 2. Компьютерная томография. Нейробластома занимает заднее средостение слева

ма, у 9 — нейробластома надпочечника (у 7 — слева). Среди детей с нейробластомой надпочечника было 4 девочки и 5 мальчиков в возрасте от 1 года до 9 лет.

### Наблюдение 3

Девочка М., возраст 2 года 2 мес (история болезни № 4091). Поступила в клинику детской хирургии г. Запорожья 09.12.09 с жалобами на боли в животе.

Болеет около 2 нед. Обследована амбулаторно. На УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в области левого надпочечника выявлено опухолевидное образование размером 113×68×90 мм. Контуры ровные, структура неоднородная.

27.11.09 ребенок консультирован в Украинском национальном институте рака. *Заключение:* опухоль левого надпочечника. Рекомендовано оперативное лечение.

*При поступлении:* состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, лимфоузлы не увеличены. Изменений со стороны органов грудной полости не обнаружено. Артериальное давление 90/50 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочится свободно.

*Клинический анализ крови:* Нв 109 г/л, эр. 3,3 Т/л, лейкоц.  $8,4 \times 10^9$ , СОЭ 6 мм/ч.

*Клинический анализ мочи:* уд. вес 1015, лейкоц. 0–3 в п/зр., адреналин 1,309 мкг/сут, норадреналин 1,77 мкг/сут, ДОФА 2,4 мкг/сут, дофамин 48,0 мкг/сут, кетостероиды 0,1 мг/сут.

*КТ грудной и брюшной полости от 27.11.09:* объемное образование левого надпочечника, метастазов на исследованном уровне не обнаружено.

15.12.09 проведена операция: удаление опухоли (проф. А.Е. Соловьёв). При ревизии забрюшинного пространства обнаружено опухолевидное образование размером 16×15×8 см, расположенное кпереди от надпочечника. Опухоль имеет капсулу, отдельно прилежит к почке и надпочечнику, не прорастает. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Произведено удаление опухоли.

*Патогистологическое заключение:* нейробластома левого надпочечника (патологоанатом О.К. Степановский).

Если нейробластома возникает в забрюшинном пространстве, то она может быстро вращать в спинномозговой канал. При распространении опухоли через диафрагмальные отверстия она принимает вид песочных часов. При пальпации брюшной полости и забрюшинного пространства врач находит бугристую, не смещающую каменистой консистенции опухоль.

Под нашим наблюдением находились 7 детей с паравертебральной локализацией нейробластомы, из них 4 мальчика и 3 девочки в возрасте от 2 до 8 лет. Чаще опухоль была локализована слева (у 5). При этом у 2 детей опухоль прорастала в заднее средостение.

### Наблюдение 4

Мальчик К., возраст 4 года 6 мес (история болезни № 12). Поступил в клинику детской хирургии г. Запорожья 03.01.15 с диагнозом «Спаечная кишечная непроходимость; состояние после операции по поводу опухоли забрюшинного пространства и заднего средостения слева».

*Из анамнеза* известно, что 29.05.14 ребенок оперирован по поводу забрюшинной опухоли.

*На УЗИ 16.05.14* обнаружено неоднородное узловатое изозоногенное образование размером 80×60×52 мм. Местами прослеживается капсула, есть кровоток центрального типа. Почка слева оттеснена книзу, увеличенных лимфоузлов не найдено.

*На КТ от 19.05.14* выявляется забрюшинная опухоль, расположенная слева с распространением в заднее средостение слева (рис. 3).

Пункция костного мозга (грудина, подвздошная кость): тип кроветворения — нормобластический; злокачественных элементов не обнаружено.

29.05.14 проведено удаление опухоли, расположенной забрюшинно и в грудной полости слева (проф. А.Е. Соловьёв). Разрезом по Фёдорову сле-



Рис. 3 (А, Б). Компьютерная томография. Нейробластома забрюшинного пространства и заднего средостения слева



ва вскрыто забрюшинное пространство, обнаружена бугристая опухоль размером 10×8,0×5,0 см. Опухоль плотная, исходит из нервных ганглиев паравертебральной области слева, уходит через диафрагму в заднее средостение слева. Рассечена диафрагма слева. Поэтапно, с большими техническими трудностями опухоль удалена из забрюшинного пространства, затем из заднего средостения.

**Патогистологическое заключение:** морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют ганглионейробластоме (патологоанатом О.К. Степановский).

Ребенок консультирован в Национальном институте рака: назначена терапия согласно стандартам МОЗ Украины по протоколу лечения детей с нейробластомой.

В настоящее время ребенок поступил в ургентном порядке и был прооперирован по поводу спячной непроходимости. Рецидива и метастазов не обнаружено.

Детей с пресакральной локализацией нейробластомы не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейробластома — наиболее частая злокачественная опухоль детского возраста — чаще всего локализуется забрюшинно, преимущественно в надпочечниках, и паравертебрально вне органов, реже в заднем средостении, на шее и пресакральной области.

Первоначально симптомы нейробластомы не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания. В дальнейшем клиническая картина зависит от исходной локализации опухоли, стадии, наличия симптоматических метастазов. Диагностике помогают УЗИ и КТ.

Из 26 детей с нейробластомой в разные сроки умерло 12 пациентов. Радикальное удаление опухоли эффективно только у детей первого года жизни. Химиотерапия была эффективной у 50% прооперированных детей.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Поляков В.Г. Злокачественные опухоли у детей. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.М. Чиссова, М.М. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 956–962.
- Волков М.В. Клиническая онкология детского возраста. М.: Медицина. 1965. 344 с.
- Белогурова М.Б., Афанасьев Б.В., Шац И.К. Детская онкология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2002. С. 351.
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология. М.: Медицина. 2002. 608 с.
- Педиатрия. Руководство для врачей и студентов: Пер. с англ., дополн. Под ред. проф. М.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1997. 550 с.
- Hadson M., Castells. Поздние осложнения онкологических заболеваний у детей. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2004; 3 (3): 53–60.
- Максимов С.М. Пульмонологическая манифестация нейробластомы у детей. *Здоровье ребенка*. 2013; 6 (49).
- Соловьёв А.Е. Урология детского возраста. М. 2014. 196 с.
- Federico S.M., Brady S.L., Pappo A., Wu J., Mao S., McPherson V.J., Young A., Furman W.L., Kaufman R., Kaste S. The role of chest computed tomography (CT) as a surveillance tool in children with high-risk neuroblastoma. *Blood Cancer*. 2015 Jan 13. Doi: 10.1002/pbc.25400.
- Mosseri V., Cecchetto G., Bernardi B., Michon J., Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localized neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. 2015 Feb 8. Doc: 10.1002/pbc.25460.
- Исаков Ю.Ф. Хирургия детского возраста. Т. 2. Под ред. акад. РАМН Ю.Ф. Исакова. М.: ГЭОТАР-мед. 2004. 584 с.
- Федякова Ю.С. Нейробластома у детей. Клинико-эпидемиологическое исследование. Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.14 РАМН. М. 2010. 91 с.
- Шорилов Е.В., Попова Т.П., Лемешева О.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности программного лечения пациентов с нейробластомой. *Детская онкология*. 2008; 2: 83–88.
- Pearson A.D.J. et al. High-dose rapid end standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 247–256.
- Corcione F. et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasm. Our experience in 15 cases. *Surg Endosc*. 2005; 19: 841–844.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Соловьёв Анатолий Егорович**, профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

**Адрес:** 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **тел.:** + 380 (612) 263-78-14

**Моргун Виктор Владимирович**, детский онколог отделения общей хирургии Запорожской областной детской клинической больницы

**Адрес:** 69063, Украина, Запорожье, проспект Ленина, д. 70, **тел.:** + 380 (612) 764-30-59

**Пахольчук Алексей Петрович**, ассистент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

**Адрес:** 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **e-mail:** paholchukap@rambler.ru

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1347

**М.Ю. Рыков<sup>1</sup>, О.А. Кириллова<sup>1</sup>, В.В. Дайлидите<sup>1</sup>, Н.Н. Субботина<sup>1</sup>,  
Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, В.А. Черкасов<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup>**

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

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

## Аномальное развитие верхней полой вены: клинический пример

В статье описан редкий случай аномального развития верхней полой вены у пациента в возрасте 13 лет с первично-множественными злокачественными опухолями. Представленный пример иллюстрирует варибельность индивидуальной анатомии и роль врожденных пороков сердца, в том числе не проявляющихся клинически, в катетеризации центральных вен с целью проведения химиотерапии. Тот факт, что аномальное развитие было выявлено лишь спустя два года от начала лечения, свидетельствует о необходимости тщательного обследования всех пациентов, особенно при систематических осложнениях во время различных манипуляций.

**Ключевые слова:** катетеризация центральных вен, верхняя полая вена, левая верхняя полая вена, клинический случай, аномалии развития.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Дайлидите В.В., Субботина Н.Н., Михайлова Е.В., Черкасов В.А., Поляков В.Г. Аномальное развитие верхней полой вены: клинический пример. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 149–153. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1347)

149

### ВВЕДЕНИЕ

Врожденные аномалии верхней полой вены (ВПВ), среди которых выделяют как наличие дополнительной левой верхней полой вены (ЛВПВ), так и отсутствие ВПВ, могут встречаться в изолированном виде, а также в сочетании с другими врожденными пороками сердца (ВПС). Если полые вены впадают в правое предсердие, то они не вызывают расстройств гемодинамики, но могут оказывать

влияние на ход диагностических исследований и хирургических вмешательств, предпринимаемых по поводу других ВПС, или, что особенно актуально в детской онкологии, приводить к осложнениям во время катетеризации ВПВ. Клинически значимо впадение полых вен в левое предсердие, что вызывает расстройства гемодинамики. В последнем случае клиническая картина приводит к ранней диагностике и коррекции этих ВПС.

**M.Yu. Rykov<sup>1</sup>, O.A. Kirillova<sup>1</sup>, V.V. Dailidite<sup>1</sup>, N.N. Subbotina<sup>1</sup>,  
E.V. Mihailova<sup>1</sup>, V.A. Cherkasov<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1, 2</sup>**

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

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Abnormal Anatomy of the Vena Cava Superior: A Clinical Case

The article describes the observation of a rare case of abnormal anatomy of the superior vena cava in a patient of 13 years with primary multiple malignant tumors. This example illustrates the variability of individual anatomy and the role of congenital heart defects, including not manifested clinically, in central venous catheterization with the aim of chemotherapy. The fact that the abnormal development were revealed only two years after the treatment onset, demonstrates the need for a thorough examination of all patients, especially the ones with systematic complications during manipulation.

**Key words:** central venous catheterizations, vena cava superior, left vena cava superior, clinical case, abnormal vascular anatomy.

(For citation: Rykov M.Yu., Kirillova O.A., Dailidite V.V., Subbotina N.N., Mihailova E.V., Cherkasov V.A., Polyakov V.G. Abnormal anatomy of the vena cava superior: a clinical case. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 149–153. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1347)

### Эмбриогенез

Венозная система в раннем эмбриональном периоде представлена двумя передними — правая и левая — и двумя задними кардиальными венами. Передние и задние кардиальные вены, сливаясь, образуют два протока Кювье<sup>1</sup>, впадающих в венозный синус сердца. Передние вены больше по диаметру, дистальные отрезки их соответствуют внутренним яремным венам, в которые впадают подключичные вены, формирующиеся при развитии верхних конечностей.

В процессе эмбрионального развития сердце перемещается в каудальном направлении, протоки Кювье при этом ориентированы продольно. Таким образом, в возрасте 2 мес у эмбриона имеются две ВПВ. Далее между ними начинает развиваться поперечный анастомоз — левая безымянная вена. К 5 мес внутриутробной жизни каудальная часть ВПВ, прилегающая к сердцу, образует общую пазуху сердечных вен, отрезок вены между этой пазухой и поперечным анастомозом частично или полностью запусеивается. Одновременно исчезает часть левой кардиальной вены, идущая к сердцу. Дистальная часть правой кардиальной вены — правая безымянная вена — имеет почти вертикальное направление и, принимая левую безымянную вену, вместе с последней образует верхнюю полую вену.

Различные нарушения этих эмбриологических преобразований ведут к порокам развития венозной системы. Сохранение кровотока по обоим протокам Кювье приводит к образованию двух ВПВ — левой и правой.

### Данные литературы

Наличие добавочной ЛВПВ является врожденной аномалией развития сердечно-сосудистой системы и встречается в 0,3–0,4% случаев [1, 2]. Эта патология составляет 2–5% среди всех врожденных пороков сердца [1–5]. Клиническую значимость этот порок приобретает при проведении катетеризации правых камер сердца через вены левой верхней конечности, в том числе при имплантации электродов для постоянной эндокардиальной стимуляции или операциях на проводящих путях [1, 6–9]. Наличие ЛВПВ может стать причиной осложнений во время внутрисердечных манипуляций [4, 10].

ЛВПВ образуется в результате нарушения процесса облитерации левой передней кардиальной вены, которая в период внутриутробного развития отдает венозную кровь через большую кардиальную вену и коронарный синус в правое предсердие [9]. В редких случаях (до 2%) нарушение облитерации левой кардиальной вены сочетается с заращением аналогичной вены с правой стороны, что при-

водит к появлению единственной ЛВПВ и атрезии нормальной правой верхней полой вены. Однако в большинстве случаев ЛВПВ является добавочной при нормальном развитии правой верхней полой вены [1, 3].

В 18–20% случаев ЛВПВ впадает в левое предсердие. Поступление венозной крови в артериальное русло определяет клиническую картину порока и требует хирургической коррекции. Наличие дренажа левой верхней полой вены в левое предсердие следует предполагать тогда, когда цианоз нельзя объяснить характером гемодинамики какого-либо порока сердца, протекающего с нормальным давлением в правых отделах сердца и малом круге кровообращения.

B. Gasul и соавт. (1966) описали клинический синдром изолированного аномального дренажа левой верхней полой вены в левое предсердие, характеризующийся цианозом, отсутствием жалоб со стороны сердца, положительным симптомом «барабанных палочек», отсутствием шумов в области сердца и признаками гипертрофии левого желудочка на электрокардиограмме. Цианоз мало выражен, особенно у больных с сопутствующим дефектом межпредсердной перегородки, приводящим к увеличению легочного кровотока [1, 5, 6, 11].

Наиболее часто (82–92% случаев) ЛВПВ дренируется через коронарный синус в правое предсердие [1, 2, 4]. В этих случаях выявить аномалию с помощью обычных методов диагностики затруднительно. Описаны случаи регистрации билатеральной активности синусовых узлов на электрокардиограмме. При обзорной рентгенографии грудной клетки может выявляться тень ЛВПВ по левому контуру сосудистого пучка [3, 11], но в подавляющем большинстве случаев эта аномалия становится диагностической находкой при катетеризации сердца через вены левой верхней конечности [12].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Артём К., возраст 13 лет, наблюдается в НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2013 г. с диагнозом: «Первично-множественная злокачественная опухоль. Острый миелобластный лейкоз, М5-вариант, без поражения ЦНС. Высокий риск, t(1;11). Состояние после 2 курсов химиотерапии, аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от отца 13.04.2015. Лимфома Беркитта IVB-стадия, состояние после лечения (с 09.2013 по 02.2014). Ремиссия I».

**Из анамнеза:** получал лечение в НИИ ДОГ с сентября 2013 г. в связи с диагнозом лимфомы Беркитта IVB-стадии. Отмечались поражения внутрибрюшных лимфатических узлов, тонкой кишки, брыжейки, ворот печени, плевры, левой почки, яичек, левой седалищной кости. Получил лечение по программе для больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами 3-й группы риска (блоки по

<sup>1</sup> Жорж Леопольд Кювье (фр. Jean Leopold Nicolas Frederic Cuvier; 1769–1832) — французский натуралист, основатель сравнительной анатомии. Впервые описал кардиальные вены у эмбрионов позвоночных животных.

программе BFM AA – BB – CC – AA – BB), первые 4 блока с Мабтерой (с 17.10.13 по 31.01.14). Лечение окончено 31.01.2014. Зафиксирована ремиссия I.

В январе 2015 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции с бронхитом появились жалобы на тошноту, субфебрильную температуру. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта.

### Обследование в НИИ ДОГ

*Магнитно-резонансная томография и радиоизотопная диагностика (сцинтиграфия) костной системы* от 16.02.2015: выявлено поражение плечевых, бедренных, большеберцовых костей; множественное поражение ребер, позвонков.

*В клиническом анализе крови* от 16.02.15: лейкоциты  $1,91 \times 10^9/\text{л}$  (сегментоядерные 11%, лимфоциты 79%, моноциты 1%, бласты 9%), гемоглобин 85 г/л, тромбоциты  $101 \times 10^9/\text{л}$ .

*В миелограмме* от 13.02.15: пунктат костного мозга — между среднеклеточным и гипоклеточным. Опухолевые клетки составляют 56% макроформы: с округлыми ядрами, в части клеток расположены эксцентрично, с низким и умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, умеренной краевой базофилией цитоплазмы, в единичных — вакуолизация. В части клеток просматривается пылевидная зернистость.

*Цитохимия*: липиды — отр., ШИК-реакция — в основном диффузной формы; неспецифическая эстераза содержится в 100% клеток: (+++) и (++), частично и полностью гасится NaF (содержится в 80% на «+»). По морфоцитохимическим данным картина костного мозга более всего соответствует острому монобластному лейкозу без созревания (ОМЛ М5а). Необходимы иммунофенотипирование и иммуногистохимия.

12.02.15 проведена трепанобиопсия правой плечевой кости.

*При цитологическом исследовании*: в полученном материале цитологическая картина соответствует злокачественному новообразованию — саркоме из круглых клеток, вероятнее всего, гемопоэтической природы (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Для уточнения гистогенеза было проведено иммуноморфологическое исследование.

*Иммуногистохимическое исследование материала трепанобиопсии* от 12.02.15: острый миелоидный лейкоз.

*При цитологическом исследовании ликвора* от 18.02.2015: опухолевых клеток не обнаружено.

Данные проведенного обследования позволили верифицировать диагноз острого миелобластного лейкоза. Было начато специальное лечение.

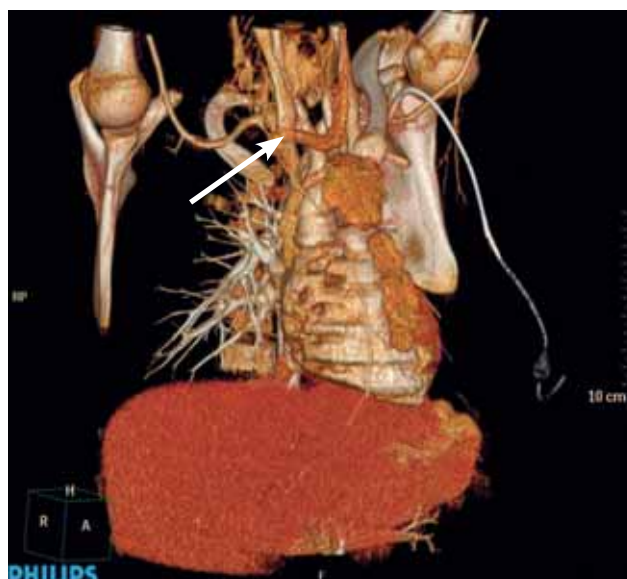
Отметим, что с 2013 г. у пациента в качестве центрального венозного доступа использовались центральные венозные катетеры, устанавливаемые через левую подключичную вену. Первые

попытки катетеризации подключичной вены справа оказывались неудачными, в результате чего пациент был направлен для катетеризации центральной вены в рентгенологическую операционную — операционный блок НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». При выполнении ангиографии было заподозрено аномальное развитие ВПВ в виде ее расположения слева от позвоночного столба. Справа катетеризацию полую вену выполнить не удалось. С большими техническими трудностями была катетеризована левая подключичная вена. Все последующие катетеризации центральных вен выполнялись в рентгенологических операционных.

Учитывая большие технические трудности во время катетеризаций центральных вен, в мае 2015 г. было принято решение имплантировать пациенту венозный порт. В связи с наличием в анамнезе данных о патологическом развитии сосудов околоключичных областей, но отсутствии достоверных сведений, было решено провести дополнительное обследование пациента.

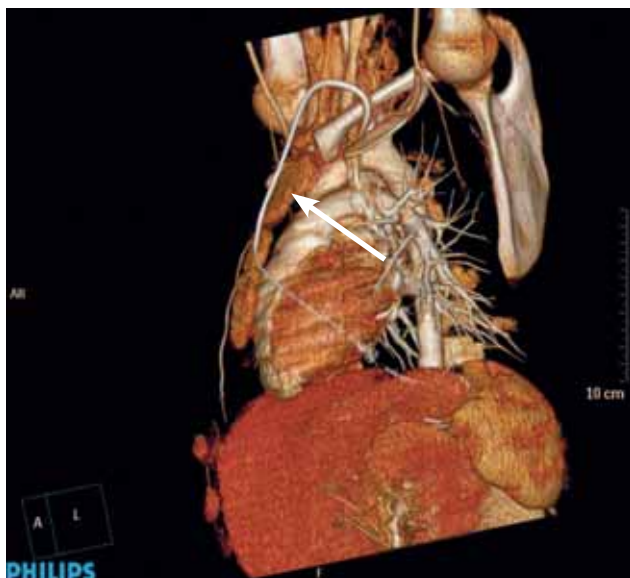
При выполнении компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием (Омнипак-350, 80 мл) 18.05.15 была выявлена аномалия развития сосудов органов грудной полости. Правая внутренняя яремная вена (диаметр 1,3 см) и правая подключичная вена (диаметр 1 см), сливаясь между собой, образуют правую брахиоцефальную вену (поперечник ее 1,5×0,9 см), которая в свою очередь образует ВПВ, расположенную в типичном месте и типично впадающую в правое предсердие (рис. 1).

Левая подключичная вена (диаметр 0,6 см) и левая внутренняя яремная вена (диаметр 1,1 см) сливаются между собой и образуют левую брахиоцефальную вену (диаметр 0,9 см), которая обра-



**Рис. 1.** 3D-реконструкция компьютерной томограммы грудной полости пациента. Вид справа. Верхняя полая вена указана стрелкой





**Рис. 2.** 3D-реконструкция компьютерной томограммы грудной полости пациента. Вид слева. Подключичный катетер проходит в левую верхнюю полую вену (указан стрелкой)

зует добавочную ЛВПВ (диаметр 1 см) и идет по левому наружному краю легочного ствола, затем уходит под левое предсердие и впадает в правое предсердие ниже места впадения ВПВ (рис. 2).

ВПВ и ЛВПВ соединены между собой анастомозом (диаметром 0,3 см и протяженностью 4 см), проходящим на уровне вырезки грудины и прилежащим к передней поверхности восходящей части дуги аорты.



**Рис. 3.** Рентгенограмма грудной полости пациента (верхняя полая вена и левая верхняя полая вена указаны стрелками)

Полунепарные вены, идущие справа от грудного отдела аорты, сливаясь между собой, образуют непарную вену, которая впадает в ВПВ в типичном месте. Дополнительная непарная вена, идущая слева от грудного отдела аорты, впадает в ЛВПВ латеральнее дуги аорты.

Обзорная рентгенограмма грудной полости представлена на рис. 3.

26.05.15 пациенту был имплантирован венозный порт Celsite ST305 (B. Braun, Германия). Для доступа в ВПВ была выполнена катетеризация правой внутренней яремной вены. Имплантация прошла без особенностей и технических трудностей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный случай иллюстрирует вариабельность анатомии магистральных и центральных сосудов, что требует тщательного обследования пациентов, особенно при возникновении технических трудностей во время катетеризаций. Как было показано, ВПС, даже не имеющие клинического значения, могут оказывать влияние на лечение детей с онкологическими заболеваниями, поскольку иногда становятся причиной развития осложнений во время катетеризации центральных вен.

Тот факт, что аномалия развития была выявлена лишь спустя два года после лечения, говорит о недостаточно тщательном подходе к обследованию пациента, что имеет место в ряде случаев, процент которых оценить не представляется возможным.

Описанное нами наблюдение имеет цель привлечь внимание к более вдумчивой интерпретации и оценке тех трудностей и осложнений, которые встречаются на этапах обследования и лечения наших больных. Публикации в журналах, доклады и сообщения на съездах и конференциях, где необходимо делиться с коллегами не только положительным, но и отрицательным опытом, позволят избежать неудач и ошибок, неизбежных в каждом лечебном учреждении.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Яшин С.М., Думпис Я.Ю. Добавочная левая верхняя полая вена: диагностика при лечении нарушений ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2008; 53: 67–70.
2. Biffi M., Boriani G., Frabetti L. et al. Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation: a 10-year experience. *Chest*. 2001 Jul; 120 (1): 139–44.
3. Cha E.M., Khoury G.H. Persistent left superior vena cava. Radiologic and clinical significance. *Radiology*. 1972 May; 103 (2): 375–81.
4. Chaithiraphan S., Goldberg E., Wolff W. et al. Massive thrombosis of the coronary sinus as an unusual complication of transvenous pacemaker insertion in a patient with persistent left, and no right superior vena cava. *J Am Geriatr Soc*. 1974 Feb; 22 (2): 79–85.
5. De la Riega E., Kuhn E. Single persistent left superior vena cava. Report of a case and review of the literature. *Germany: Z Kreislaufforsch*. 1965 Jul; 54 (7): 734–8.
6. Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия. Москва: Медицина. 1989. С. 365–366.

7. Higgs A.G., Paris S., Potter F. Discovery of left-sided superior vena cava during central venous catheterization. *Br J Anaesth*. 1998 Aug; 81 (2): 260–1.
8. Fuseini A., MacLoughlin P., Dewhurst N.G. Dual-chamber pacing via a persistent left superior vena cava in a patient with Turner's syndrome. *Br J Clin Pract*. 1993 Nov-Dec; 47 (6): 333–4.
9. Sarodia B.D., Stoller J.K. Persistent left superior vena cava: case report and literature review. *Respir Care*. 2000 Apr; 45 (4): 411–6.
10. Garcia L., Levine R.S., Kossowsky W., Lyon A.F. Persistent left superior vena cava complicating pacemaker catheter insertion. *Chest*. 1972 Apr; 61 (4): 396–7.
11. Dearstine M., Taylor W., Kerut E.K. Persistent left superior vena cava: chest x-ray and echocardiographic findings. *Echocardiography*. 2000 Jul; 17 (5): 453–5.
12. Moore K.L. The developing human. Clinically oriented embryology. *W.B. Saunders Company*. 1977. P. 297.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рыков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (916) 187-52-61, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

**Кириллова Ольга Александровна**, врач рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Дайлидите Видманте Видманто**, ординатор отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Субботина Наталья Николаевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Михайлова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Черкасов Валерий Андреевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

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

# Злокачественные новообразования у детей. Статистика

(Для цитирования: Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 154–157. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1348)

Ежегодно в мире регистрируется 175 тыс. новых случаев злокачественных новообразований у детей в возрасте до 15 лет. Менее 40% больных (в основном в странах с высоким доходом) получают адекватную диагностику и лечение. Злокачественные новообразования у детей составляют менее 1% всех выявленных ежегодно случаев рака у населения Земли. Чаще у детей встречаются злокачественные новообразования лимфатической и кровеносной системы, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), злокачественные новообразования почек, соединительной и других мягких тканей, костей, щитовидной железы.

Вероятность заболеть раком у новорожденных мальчиков в США на протяжении предстоящей

жизни выше, чем у новорожденных девочек (44,85 против 38,08%; табл. 1) [1]. Ребенок, родившийся в США, имеет шанс 0,24% заболеть раком в возрасте до 15 лет, т.е. у 1 из 408 детей будет диагностирован рак в возрасте до 15 лет [2].

В 2012 г. в Москве было зарегистрировано 193 случая злокачественных новообразований у детей (в России — 2751) [3]. За счет большой доли гемобластозов в структуре заболевших (42%) показатель морфологического подтверждения диагноза у них относительно высок — 93,2% в среднем по России; на уровне 91,7% — в Москве (табл. 2). В Москве опухоли на ранних стадиях регистрировались у 27,4% больных детей (по России — у 22,9%).

**Таблица 1.** Вероятность заболеть злокачественными новообразованиями на протяжении различных периодов жизни для лиц, достигших определенного возраста (при сохранении заболеваемости и смертности населения США на уровне 2006–2008 гг.)

Локализация	Вероятность заболеть для новорожденного на протяжении предстоящей жизни	
	Мальчики	Девочки
Злокачественные новообразования, всего	44,85 (1 из 2)	38,08 (1 из 3)
Мочевой пузырь	3,84 (1 из 26)	1,15 (1 из 87)
Молочная железа	-	12,29 (1 из 8)
Ободочная и прямая кишка	5,27 (1 из 19)	4,91 (1 из 20)
Лейкозы	1,57 (1 из 64)	1,14 (1 из 88)
Легкое	7,66 (1 из 13)	6,33 (1 из 16)
Меланома кожи	2,80 (1 из 36)	1,83 (1 из 55)
Неходжкинские лимфомы	2,34 (1 из 43)	1,94 (1 из 51)
Предстательная железа	16,48 (1 из 6)	-
Шейка матки	-	0,68 (1 из 147)
Тело матки	-	2,61 (1 из 38)

E.M. Aksel

Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

## Childhood Cancer. Statistics

(For citation: Aksel E.M. Childhood Cancer. Statistics. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 154–157. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1348)

Онкологические заболевания редко выявляются при профилактических осмотрах в детских коллективах: так, в 2012 г. лишь у 21 ребенка из 1000 детей с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования заболевание было распознано во время осмотра.

На конец 2012 г. на учете в онкологических учреждениях Москвы состояло 1203 ребенка, из них 466 (38,7%) наблюдались 5 лет и более. Показатель распространенности злокачественных новообразований у детей составил 81 на 100 тыс. детского населения. Чем ниже летальность контингентов, тем выше индекс их накопления (отношение контингентов, состоящих на учете на конец года, к числу вновь выявленных больных). При среднем по России индексе накопления 5,4 в Москве он был на уровне 6,2.

В 2012 г. в Москве 129 детей (66,8% от числа впервые выявленных) закончили специальное лечение. Соответственно структуре заболеваемости основным методом лечения был лекарственный (самостоятельный или в сочетании с другими): в Москве только лекарственное лечение (58,1%) применялось в 15 раз чаще химиолучевого (3,9%), доля комбинированного (или комплексного) лечения достигала 20,9%, хирургического — 17,1%.

Благодаря совершенствованию методов лечения более 80% онкологических больных детского возраста живут 5 лет и более; в 70-е гг. прошлого века показатель был на уровне 60%.

В структуре заболеваемости злокачествен-

ными новообразованиями детского населения Москвы отмечено незначительное увеличение доли лейкозов (с 27,5% в 2000 до 31,1% в 2012), рака почки и печени; снижение доли злокачественных новообразований ЦНС, яичников, легкого, костей и мягких тканей (табл. 3). Первое место в структуре заболеваемости детского населения Москвы занимают лейкозы (31,1%), далее следуют опухоли ЦНС (19,7%), лимфомы (10,9%), злокачественные новообразования почки (6,7%), соединительной и других мягких тканей (5,7%), костей и суставных хрящей (4,1%). Среди гемобластозов чаще других регистрировался острый лимфобластный лейкоз (64,2%), неходжкинская лимфома (17,3%), лимфома Ходжкина и острый миелолейкоз (по 8,6%).

За 2008–2012 гг. (табл. 4) отмечено снижение стандартизованных показателей заболеваемости у московского контингента на 16,4%; при злокачественных новообразованиях костей и суставных хрящей, почки, опухолях ЦНС и гемобластозах показатель был на уровне 22–29%. Прирост показателей отмечен при злокачественных новообразованиях костей и суставных хрящей (на 31,6%), опухолей мочевого пузыря (на 75,0%) и щитовидной железы (на 39,1%).

По статистике Всемирной организации здравоохранения, злокачественные опухоли — вторая по частоте причина смертности у детей. В 2012 г. в Москве от рака умерли 80 детей в возрасте 0–14 лет (в России — 830). В структуре заболеваний у умерших детей в Москве на первом месте нахо-

**Таблица 2.** Основные показатели состояния онкологической помощи детскому населению в целом по России и Москве в частности (2012 г.)

Показатель	Россия	Москва
Морфологическая верификация диагноза у вновь выявленных больных, %	93,2	91,7
Больные, выявленные при профилактических осмотрах, %	3,0	2,1
Распределение вновь выявленных больных по стадиям заболевания, %		
I–II	22,9	27,4
III	11,4	8,3
IV	9,0	10,9
Стадия не установлена	56,7	53,4
Летальность на первом году после постановки диагноза, %	10,8	11,3
Больные, находившиеся под наблюдением на конец года:		
Абс. число	14 858	1203
На 100 000 населения	66,0	81,4
Больные, находившиеся под наблюдением ≥ 5 лет и продолжавшие находиться под наблюдением на конец года:		
Абс. число	5400	466
Все наблюдавшиеся, %	36,3	38,7
Индекс накопления контингентов	5,5	6,2
Летальность, %	3,9	2,7
Больные, закончившие специальное лечение:		
Абс. число	1283	129
Вновь выявленные больные, %	47,8	66,8
С использованием методов, %		
Хирургического	25,1	17,1
Лучевого	0,3	0,0
Лекарственного	40,6	58,1
Комбинированного или комплексного	29,1	20,9
Химиолучевого	4,9	3,9



дились опухоли ЦНС (мальчики — 34%, девочки — 50%), далее следовали лейкозы (28 и 20%), злокачественные новообразования мезотелиальных тканей (10,0 и 16,7%), а также злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (8%) и печени (6%) у мальчиков.

В 2012 г. стандартизованные показатели смертности в Москве составили 5,5 на 100 тыс. детей (в 2008 г. — 6,9 на 100 000). В динамике с 2008 г. отмечен рост показателей смертности при раке печени, костей и мягких тканей, опухолях почки (табл. 5).

**Таблица 3.** Динамика структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения Москвы, % (2000–2012 гг.)

Локализация	Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, учтенных онкологическими учреждениями			
	2000	2004	2008	2012
Опухоли печени	0,0	1,8	1,4	1,0
Опухоли костей и суставных хрящей	3,6	4,2	4,3	4,1
Опухоли соединительной и других мягких тканей	5,2	6,0	3,3	5,7
Меланома кожи	0,5	0,6	0,5	0,0
Опухоли яичников	2,1	0,6	1,9	1,6
Опухоли мочевого пузыря	0,5	0,6	0,5	1,0
Опухоли почки	5,7	3,0	7,6	6,7
Опухоли ЦНС	25,9	22,2	20,4	19,7
Опухоли щитовидной железы	2,1	2,4	1,4	2,6
Опухоли лимфатической и кроветворной ткани, из них:	40,4	48,2	41,7	42,0
Лимфомы	13,0	19,3	14,2	10,9
Лейкозы	27,5	28,9	27,5	31,1

**Таблица 4.** Динамика и прирост (%) заболеваемости среди детского населения Москвы (на 100 000, мировой стандарт)

Локализация	2008	2010	2012	Прирост за 2008–2012 гг.
Все злокачественные новообразования	17,1	13,3	14,3	-16,4
Опухоли печени	0,24	0,16	0,14	-41,7
Опухоли костей и суставных хрящей	0,72	0,54	0,52	-27,8
Опухоли мягких тканей	0,57	0,61	0,75	31,6
Опухоли мочевого пузыря	0,08	0,08	0,14	75,0
Опухоли яичников	0,33	0,23	0,19	-42,4
Опухоли яичка	0,08	0,08	0,07	-12,5
Опухоли почки	1,3	1,0	0,92	-29,2
Опухоли ЦНС	3,5	2,5	2,6	-25,7
Опухоли щитовидной железы	0,23	0,08	0,32	39,1
Лимфомы	2,4	1,7	1,4	-41,7
Лейкозы	4,7	4,6	4,1	-12,8

**Таблица 5.** Динамика и прирост (%) смертности детского населения Москвы (на 100 000, мировой стандарт)

Локализация	2008	2010	2012	Прирост за 2008–2012 гг.
Все злокачественные новообразования	6,9	7,1	5,5	-20,3
Опухоли печени	0,08	0,15	0,21	162,5
Опухоли костей и мягких тканей	0,91	1,6	0,97	6,6
Опухоли почки	0,08	0,08	0,14	75,0
Опухоли ЦНС	2,3	2,3	2,2	-4,3
Лимфомы	0,32	0,54	0,13	-59,4
Лейкозы	2,4	1,5	1,4	-41,7

Среди стран СНГ [4] минимальные стандартизованные показатели смертности зарегистрированы в 2012 г. в Беларуси (2,7 на 100 000), максимальные — в Казахстане (4,6 на 100 000). Высока смертность детей от опухолей ЦНС в России и Казахстане (0,98–1,1 на 100 000), от злокаче-

ственных новообразований костей и мягких тканей — в России (0,65 на 100 000), от рака органов пищеварения (0,41) и почки — в Казахстане (0,28 на 100 000), от рака печени — в Беларуси (0,14 на 100 000), от лейкозов — в Армении, Казахстане и России (1,1–1,2 на 100 000).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Canc J Clin.* 2012; 62 (1): 10–29.
2. Ward E., De Santis C., Robins F. et al. *Canc J Clin.* 2014; 64 (2): 83–103.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2012 г. Статистика злокаче-
4. Аксель Е.М., Горбачёва И.А. Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2012 г. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М. 2014. С. 200–205.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Аксель Евгения Мильевна**, доктор биологических наук, заведующая отделением онкологической статистики Централизованного научно-организационного отдела НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-22-04, **e-mail:** 34ira@ronc.ru

157

### ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

## Атлас современной онкологии — в открытом доступе

Президент Международного противоракового союза посетил в Москве НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с целью популяризации нового проекта – Атласа современной онкологии

21 мая 2015 г. НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» посетил Президент Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control, UICC) Тезер Кутлук (Tezer Kutluk) — профессор медицинского факультета Университета Хаджеттепе (Турция). Зарубежный коллега прилетел в Москву буквально на один день, чтобы принять участие в подготовленном совместно с Ассоциацией дирек-

торов центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии мероприятии — презентации Атласа современной онкологии. Презентация издания состоялась в тот же день в конференц-зале столичной гостиницы «Золотое кольцо».

В НИИ ДОГ РОНЦ профессора встречали заместитель директора академик В.Г. Поляков и его помощники, которые провели небольшую экскурсию по отделениям детского института, рассказали о структуре учреждения, видах и объемах оперативных вмешательств, проводимой организационной работе, а также, в свою очередь, ответили на все интересующие его вопросы. За дружественной беседой с иностранным гостем обсудили возможности сотрудничества и пригласили его принять участие в VI Съезде детских онкологов России.

О.В. Илюшина

#### Подробнее о мероприятии:

<http://pediatriconcology.ru/helpers/news/1326/>  
Атлас современной онкологии можно скачать:  
<http://canceratlas.cancer.org/more-languages/>



**Рис. 1.** Т. Кутлук, В.Г. Поляков и его помощники М.Ю. Рыков и О.В. Илюшина

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1349

А.Е. Соловьёв<sup>1</sup>, В.В. Моргун<sup>2</sup>, И.А. Маловичко<sup>1</sup>, А.П. Пахольчук<sup>1</sup><sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, Украина<sup>2</sup> Запорожская областная детская клиническая больница, Украина

## Медуллобластомы у детей

С 2007 по 2015 г. авторы наблюдали 16 детей с медуллобластомой. У 13 детей имелся классический тип. Из 16 детей за 5 лет умерло 10 человек. Отсутствие специфической симптоматики на ранних этапах, низкая онкологическая настороженность родителей и врачей разных специальностей, отсутствие четкой преемственности и единства подходов к комбинированному лечению являются теми обстоятельствами, из-за которых дети с медуллобластомой поступают в клинику на поздних стадиях заболевания. Выживаемость таких пациентов остается на низком уровне.

**Ключевые слова:** медуллобластома, классический тип, лучевая и химиотерапия, дети.

(Для цитирования: Соловьёв А.Е., Моргун В.В., Пахольчук А.П. Медуллобластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 158–161. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1349)

### ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома — одна из самых часто встречаемых злокачественных опухолей головного мозга у детей, поражающих мозжечок [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, выделяют 5 типов медуллобластомы: классическую, десмопластическую, узловую, крупноклеточную и анапластическую [5–7]. Десмопластическая и узловатая формы имеют благоприятный прогноз в лечении. Классическая медуллобластома встречается чаще других (7,3% всех опухолей головного мозга у детей) и, как остальные формы, имеет худший прогноз [3, 5, 8]. Заболеваемости наиболее подвержена возрастная категория 4–7 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек [5, 6, 8].

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

#### Пациенты

Под наблюдением с 2007 по 2015 г. находились 16 детей с диагнозом «Медуллобластома», у 13 из них был классический тип заболевания. Мальчиков

было 5, девочек — 11. В возрасте до 3 лет было 4 детей, от 4 до 10 лет — 6, от 11 до 18 лет — 6.

#### Симптоматика

Первыми клиническими проявлениями (табл. 1) при медуллобластомах у детей были тошнота и похудание (у 13), которые длительное время оставались без внимания родителей. С ростом опухоли и увеличением внутричерепного давления появлялись головная боль и рвота. Ранними признаками опухоли у некоторых детей были возбуждение (у 3), вялость (у 6), гипотонус (у 8); на поздних стадиях — шаткость походки, нистагм. У 3 детей в возрасте до 3 лет появилась макроцефалия и напряжение родничков; признаки повышенного внутричерепного давления на глазном дне обнаружены у 7.

#### Исследования

Кроме общего клинического обследования нами изучены данные стеральной пункции (у 7), спинномозговой жидкости (у 16), онкомаркеры (у 6). При стеральной пункции метастазы не обнару-

A.E. Solovev<sup>1</sup>, V.V. Morgun<sup>2</sup>, I.A. Malovichko<sup>1</sup>, A.P. Pakholchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporozhye State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Zaporizhia Regional Children Hospital, Ukraine

## Medulloblastomas in Children

We observed 16 children with medulloblastoma from 2007 to 2015. Over the period of 5 years 10 patients out of 16 children died. The lack of specific symptoms in the early stages, low oncological alarm of parents and doctors of different specialties, the lack of a distinct continuity and unity of approaches to combined treatment are the reasons for children with medulloblastoma come to a clinic in the later stages of the disease. The survival rate of these patients remains low.

**Key words:** medulloblastoma, classic type, radiation and chemotherapy, children.

(For citation: Solovev A.E., Morgun V.V., Malovichko I.A., Pakholchuk A.P. Features of Neuroblastomas in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 158–161. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1349)

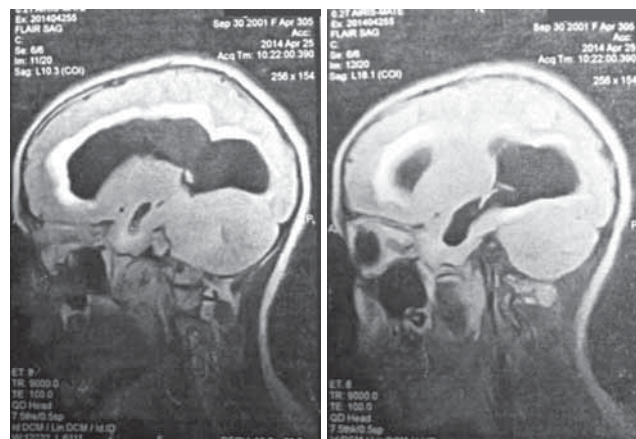
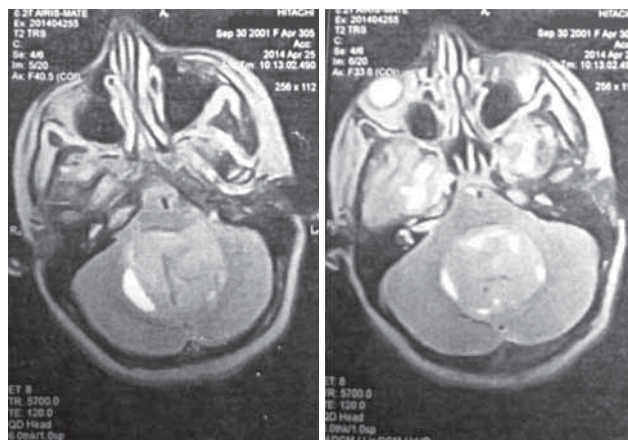
**Таблица 1.** Клинические симптомы у детей с медуллобластомой (n = 16)

Симптомы	Кол-во детей
Тошнота	13
Похудание	12
Рвота	12
Головная боль	7
Вялость	6
Возбуждение	3
Косоглазие	2
Гипотонус	7
Шаткая походка	5
Нистагм	3
Макроцефалия	4

жены ни в одном случае; у 2 детей — метастазы в ликворе. Онкомаркеры повышены у 6.

Нейросонография (УЗИ) проведена 4 детям. При этом опухоль выглядела как эхогетерогенный очаг в проекции задней черепной ямки. Отмечалось повышение эхогенности пораженного участка без четких границ.

На снимках компьютерной томографии (КТ) медуллобластомы выглядели как гиперденсивные (по отношению к нормальной мозговой ткани) объемные образования различных размеров и плотности. Оценка КТ с контрастированием выявила повышенную плотность опухоли. Исследование позволяло поставить диагноз, определить распространение опухоли на другие, рядом лежащие структуры, определить сдавление ликворных путей и окклюзионную гидроцефалию. Обнаружение опухолевых узлов в супратенториальных отделах головного мозга свидетельствовало о метастазировании медуллобластомы.

**Рис. 1 А, Б.** Пациент П., 13 лет. МРТ: медуллобластома мозжечка, тампонирующая IV желудочек (профиль)**Рис. 2 А, Б.** Пациент П., 13 лет. МРТ: медуллобластома червя мозжечка

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проведена всем 16 детям. Медуллобластома на снимках выглядела как гомогенное и гетерогенное по конституции образование. Исследование имеет ряд преимуществ перед компьютерным методом в выявлении локализации опухоли и обнаружении метастазирования в головной и спинной мозг. Изображение усиливалось после введения контраста (рис. 1, 2).

Локализация опухоли мозжечка определялась на основании УЗИ, КТ, МРТ, а также данных, полученных во время операции. Наиболее часто опухоль располагалась в области червя мозжечка (у 11), у 5 детей опухоль одновременно находилась в гемисфере мозжечка, а в 4 случаях медуллобластома прорастала в дно IV желудочка.

Система определения стадии заболевания по Чангу была разработана в 1969 г. В основу положены интраоперационные находки и данные предоперационного исследования. Эта система используется до настоящего времени и позволяет разделить детей по группам риска. Из табл. 2 видно, что наиболее часто у наблюдаемых детей отмечались T3b и T4 стадии.

### Лечение

Лечение детей с медуллобластомой включало хирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию. Цель операции — уменьшение объема опухоли (тотальное или субтотальное удаление), а также восстановление ликворооттока. При тяжелом состоянии в качестве 1-го этапа проводилась ликворошунтирующая операция или наружная вентрикулостомия (у 3). У 4 детей ликворошунтирующая операция выполнена после основного этапа.

Объем удаления опухоли во многом зависел от вставания опухоли в дно IV желудочка или боковой выворот. Основная группа детей с медуллобластомой (n = 10) оперирована в НИИ нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины. При этом не во всех случаях удалось произвести тотальное и субтотальное удаление.



**Таблица 2.** Стадии заболевания и исходы лечения детей с медуллобластомой (n = 16)

№	Наблюдение	Возраст, лет	Пол	Стадия	Лечение	5-летняя выживаемость
1	К-а	9	Д	T1M0	О+Л+Х	Жива
2	Ш-а	14	Д	T3M3	О+Х+Ш	Умерла
3	З-в	11	М	T2M0	О+Л+Х	Жив
4	М-а	16	Д	T3M2	О+Л+Х	Жива
5	Ш-а	12	Д	T4	О+Л+Х	Умерла
6	А-а	5	Д	T3bM2	О+Л+Х+Ш	Умерла
7	Ш-а	5	м	T3bM3	О+Л+Х+Ш	Умер
8	П-а	2	М	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
9	Л-а	1	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
10	С-в	14	М	T4	О+Х	Умер
11	П-ч	13	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умерла
12	К-в	1	М	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
13	Б-к	4	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умерла
14	К-р	10 мес	Д	T1M0	О+Х+Ш	Жива
15	Ш-о	17	Д	T3aM2	О+Л+Х	Жива
16	Б-а	5	Д	T3aM0	О+Л+Х	Жива

Примечание. О — операция, Л — лучевая терапия, Х — химиотерапия, Ш — шунт.

По данным НИИ нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, результаты лечения медуллобластом значительно улучшились после внедрения комбинированного метода лечения, включая хирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию [1, 5]. Однако результаты зависели от многих факторов: размера опухоли, врастания ее в ствол мозга, наличия опухолевых клеток в ликворе и метастазов, объема оперативного вмешательства. Выживаемость и летальность в разных группах риска отличались. Так, по нашим данным, из 16 детей с медуллобластомой через 5 лет выжили 6 детей: 2 — со стадией T1M0, 1 — со стадией T2M0, 3 — со стадией T3M2. Остальные дети с медуллобластомой умерли.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отсутствие специфической симптоматики на ранних этапах, низкая настороженность родителей и врачей разных специальностей относительно онкологического заболевания являются теми обстоятельствами, из-за которых дети с медуллобластомой поступают в клинику на поздних стадиях заболевания. Отсутствие четкой преемственности и единства подходов к комбинированному лечению приводят к низкому уровню 5-летней выживаемости пациентов с этой сложной патологией.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Орлов Ю.А. Особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей младшего возраста. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2012; 4: 46–49.
- Kaderali Z., Lambert-Pasculli M., Rutka J.T. et al. The changing epidemiology of paediatric brain tumors: a review from the Hospital for Sick Children. *Child Nerv Syst*. 2009; 25: 787–793.
- Packer R.J. Progress and challenges in childhood brain tumors. *J Neuro-Oncol*. 2005; 75: 239–242.
- Sakar C., Deb P., Sharma M.C. Recent advances in embryonal tumors of the central nervous system. *Child Nerv Syst*. 2005; 21: 227–293.
- Орлов Ю.А., Шаверский А.В., Зябченко В.Т., Малышева Т.А., Черненко О.Г. Эффективность хирургического и комбинированного лечения

- супратенторных примитивных нейроэктодермальных опухолей у детей. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2014; 3: 19–23.
6. Louis D., Cavenee W., Ohgaki H. World health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Lyon: Intern Agence Res Cancer*. 2007. P. 8–11, 132–149.
  7. Patel S., Bhatnagar A., Wear C., Osiro S., Gabriel A., Kimball D., John A., Fields P.J., Tubbs R.S., Loukas M. Are pediatric brain tumors on the rise in the USA? Significant incidence and survival findings from the SEER database analysis. *Child Nerv Syst*. 2014; 30 (1): 147–154.
  8. Raffel C., Rutka J.T. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: still a useful classification. *Neurosurg Focus*. 2011; 30 (1).

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Соловьёв Анатолий Егорович**, профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

**Адрес:** 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **тел.:** +380 (612) 63-78-14

**Моргун Виктор Владимирович**, детский онколог отделения общей хирургии Запорожской областной детской клинической больницы

**Адрес:** 69063, Украина, Запорожье, проспект Ленина, д. 70, **тел.:** +380 (066) 752-97-09, **e-mail:** doctor-morgun@rambler.ru

**Маловичко Игорь Алимович**, ассистент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета, детский нейрохирург

**Адрес:** 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26

**Пахольчук Алексей Петрович**, ассистент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

**Адрес:** 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **тел.:** +380 (066) 710-95-27, **e-mail:** paholchukap@rambler.ru

161

### ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

#### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОГЕНЕЗА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛИ

(по материалам: Xia B., Tian Ch., Guo Sh. et al. c-Myc Plays Part in Drug Resistance Mediated by Bone Marrow Stromal Cells In Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia Research*. 2015; 39: 92–99).

**В** настоящее время активно изучаются молекулярно-генетические механизмы онкогенеза и развития резистентности опухоли к проводимому лечению. В исследовании показано, что взаимодействие клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с микроокружением костного мозга играет важную роль в ответе этого заболевания на химиотерапию. Установлено, что мезенхимальные стромальные клетки являются важным компонентом микроокружения костного мозга и влияют на жизнеспособность клеток ОМЛ.

Авторы исследовали механизмы лекарственной устойчивости клеток ОМЛ, обусловленные мезенхи-

мальными стромальными клетками костного мозга. Обнаружено, что последние подавляют лекарственно-индуцированный цитотоксический апоптоз лейкозных клеток. Также показано, что при совместном культивировании лейкозных и стромальных клеток происходит гиперактивация гена *с-Мус*. Полученный факт стал важным открытием, поскольку позволил синтезировать препарат 10058-F4, относящийся к группе малых молекул, ингибирующий *с-Мус* и запускающий апоптоз в лейкозных клетках. Вестерн-блоттинг-анализ также показал, подавление *с-Мус* способствует снижению экспрессии Bcl-2, Bcl-XL и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом, авторы пришли к заключению, что мезенхимальные стромальные клетки защищают лейкозные клетки от апоптоза через *с-Мус*-зависимые механизмы, а *с-Мус* способствует лекарственной резистентности ОМЛ, опосредованной микроокружением. Кроме того, *с-Мус* является потенциальной терапевтической мишенью для преодоления лекарственной устойчивости при ОМЛ.

Подготовлено Ф.А. Махачевой, Т.Т. Валиевым

## Внеочередной съезд Национальной медицинской палаты

*22–23 мая 2015 г. в Москве в Доме Музыки прошел Внеочередной съезд Национальной медицинской палаты (НМП).*

Основной целью Съезда, в работе которого приняли участие около 2 тыс. делегатов из 83 субъектов Российской Федерации, была совместная разработка практических предложений и решений по актуальным проблемам здравоохранения.

На открытии Съезда участники и гости получили приветственные телеграммы с пожеланиями конструктивной работы от Президента России В.В. Путина, Председателя Правительства РФ Д.А. Медведева, Председателя Государственной Думы Федерального Собрания РФ С.Е. Нарышкина, Председателя Совета Федерации Федерального Собрания РФ В.И. Матвиенко.

В своем докладе Президент НМП Леонид Рошаль отметил, что на сегодняшний день в объединение вступило 76 субъектов РФ и 76 общероссийских врачебных объединений, т.е. 152 юридических лица. Леонид Михайлович подчеркнул, что НМП должна взять на себя ответственность за вопросы, касающиеся профессиональной деятельности медицинских работников. Докладчик акцентировал внимание на том, что впервые в истории современной России НМП совместно с Минздравом РФ заложили основы общественно-государственного управления профессиональной деятельностью, т.е. подготовили переход отрасли к саморегулированию (документы о профессиональной деятельности медицинских работников вначале проходят обсуждение в НМП, и только затем их подписывает Министр здравоохранения).

В выступлении Министра здравоохранения РФ Вероники Скворцовой также прозвучала мысль о важной роли НМП, прошедшей серьезный путь развития, в принятии решений. Вероника Игоревна указала значимость единой профессиональной врачебной организации, которая наряду с государственной властью призвана решать важнейшие вопросы смыслового наполнения медицины. Такая организация необходима в России, где насчитывается почти 800 тыс. врачей, из которых 600 тыс. трудятся в государственной системе. Министр подчеркнула, что с 2016 г. будет осуществляться переход на новую систему аккредитации медицинских работников, в которой важную роль будут играть профессиональные врачебные сообщества. Система будет внедряться поэтапно: так, в 2016 г. она распространится на выпускников медицинских вузов, которые закончили обучение в 2015 г. по специальностям

фармакология и стоматология, но к 2020 г. должна охватить все медицинское сообщество. Роль НМП в этом процессе будет чрезвычайно высока.

В рамках второго дня Съезда внимание было уделено таким ключевым вопросам развития российского здравоохранения, как проблемы оптимизации, система страхования, кадровые вопросы, лекарственное обеспечение. Каждый доклад завершался процедурой интерактивного голосования, где в онлайн режиме участники и гости мероприятия могли ознакомиться с его результатами.

В своем выступлении вице-президент НМП, президент Общероссийской общественной организации «Общество по организации здравоохранения и общественного здоровья» Владимир Стародубов привел конкретные данные о состоянии финансирования отрасли: федеральный бюджет в 2015 г. уменьшился почти на 60 млрд. руб., при этом его основное сокращение пришлось на ресурсы Минздрава России. Плановые финансовые показатели Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), напротив, демонстрировали рост, несмотря на то, что 80 млрд. руб. из него было затрачено на оказание высокотехнологичной помощи, а 40 млрд. руб. — на поддержание медицинской помощи в Республике Крым и федеральных клиниках. По состоянию на 2015 г. доходы ФОМС составляют 1 632,3 млрд рублей, а на 2016 г. — 1 706,5 млрд рублей. В системе ОМС средства увеличились на 180 млрд руб.

Самым болезненным финансовым вопросом было повышение заработной платы медицинским работникам. Так, до конца 2015 г. предполагается ее увеличение на уровень инфляции — 5,5%. В 2016 г. планируемый рост субвенции составит всего 5,6% к уровню 2015 г., в связи с чем возникают риски того, что целевые значения размера средней заработной платы отдельных категорий медицинских работников не будут достигнуты. Владимир Стародубов констатировал, что в регионах происходит сокращение числа медицинских работников и коечного фонда, а многие врачи в амбулаторном звене вынуждены работать на две ставки, чтобы получать достойную заработную плату.

Более подробно с информацией о работе НМП, а также о состоявшихся или планируемых мероприятиях можно ознакомиться на сайте по адресу: <http://www.nacmedpalata.ru>

*О.В. Илюшина*

## 28-й Ежегодный съезд Европейского общества по изучению опухолей костно-мышечной системы (29 апреля – 1 мая 2015 г.)

Ежегодно специалисты — онкологи, хирурги и лучевые терапевты — из разных стран Европы, Азии и Америки встречаются для научного обмена опытом. Цель съездов Европейского общества онкологов опорно-двигательного аппарата (EMSOS) — продвижение научного и практического подхода в диагностике и лечении больных опухолями костей и мягких тканей, чему способствуют фундаментальные и клинические исследования, проводимые учеными всего мира. Каждый год организационный комитет разрабатывает новую программу по всем разделам диагностики и лечения больных с опухолями костно-мышечной системы. Напомним, что в 2006 г. съезд EMSOS под руководством академика РАН М.Д. Алиева с успехом прошел в Москве.

В 2015 г. принимающей стороной была Греция (Афины), встречу возглавил профессор Панайотис Пападелополос (Panayiotis J. Papagelopoulos). В научный комитет входили специалисты из США, Италии, Германии, Великобритании, Франции, Китая, Австрии, Нидерландов, Аргентины, Швеции, Греции, Венгрии, Канады и России. Всего присутствовало 510 делегатов из 45 стран. Организационным комитетом было принято к публикации 398 абстрактов из 37 стран, заслушан 181 устный доклад, представлено 207 постеров и 10 докладов для медицинских сестер. В десятку самых активных стран-участниц вошли Италия, Греция, Великобритания, Австрия, Испания, Япония, Россия, Португалия, Турция и Германия.



Профессор Райнер Котц (R. Kotz), профессор Панайотис Пападелополос (Panayiotis J. Papagelopoulos), профессор Пиетро Пичи (Piero Picci)

Всего выступили 107 докладчиков и 37 приглашенных лекторов.

Проф. П. Руджьери (P. Ruggieri) прочитал лекцию об эволюции и современном хирургическом пособии в лечении больных с опухолями таза (Tumors of the pelvis. Resection and reconstruction). Из 283 проанализированных случаев резекции костей таза в рамках одного института у 73,5% пациентов не наблюдалось признаков болезни за период наблюдения от 1 до 21 года (средний срок наблюдения 6 лет).

Уникальную по своей значимости лекцию для детской онкологии прочитал проф. Ш. Билак (Stefan Bielack) из Германии и в очередной раз подтвердил, что при остеосаркоме выживаемость пациентов увеличивается при удалении, по возможности, всех очагов, даже если при этом требуется множество повторных операций.

Восточно-Европейская группа представила несколько докладов: А.В. Соколовского «Асептическая нестабильность коленного эндопротеза. Опыт за 22 года» (Aseptic loosening of knee megaprosthesis: 22 years data analysis), Д.В. Нисиченко «Опыт лечения саркомы Юинга таза у детей» (Experience in the treatment of Ewing's sarcoma of the pelvis in children), Н.С. Петроченко «Опыт изолированной перфузии с мелфаланом при местнораспространенных меланоме и опухолях мягких тканей в области конечностей» (Single institution experience of isolated limb perfusion with melphalan in treatment of advanced extremity melanoma and soft tissue sarcomas).

В съезде приняли участие лучшие онкологи мира, представленный материал отличался качеством и разнообразием. Значимой чертой мероприятия стала его практическая ориентированность: по каждой из поднятых тем были приняты предложения, направленные на решение текущих проблем, с акцентом на безотлагательное внедрение озвученных инициатив в реальную медицинскую практику.

Следующий ежегодный съезд EMSOS планируется провести во Франции в городе Ла-Боль с 25 по 27 мая. Главной тематикой предстоящего съезда будут саркома Юинга, новые стратегии, опухоли костей таза, таргетная терапия.

Подробности на сайте: [www.emsos2016.com](http://www.emsos2016.com)

Д.В. Нисиченко



# Лечение детей с нейрогенными опухолями групп низкого и среднего риска

18 мая 2015 г. на Объединенном ученом совете НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» под руководством академика М.И. Давыдова доклад на тему «Лечение детей с нейрогенными опухолями групп низкого и среднего риска» представил заведующий отделением торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ канд. мед. наук Анатолий Петрович Казанцев.

По данным зарубежной литературы, в структуре злокачественных опухолей у детей заболеваемость нейробластомой составляет порядка 7%. Основная локализация — забрюшинное пространство (40%) и надпочечники (20%).

В докладе доступно и подробно освещены вопросы диагностики нейробластомы, различные классификации — TNM, INSS — по Н. Shimada. Подчеркнуты роль цитогенетических исследований и важность определения групп риска для детей и подростков.

Докладчик рассказал о лечении больных нейробластомой в группах низкого и среднего риска, продемонстрировал характеристику пациентов и результаты их лечения за 5 лет (с 2007 по 2012 г.) в НИИ ДОГ РОНЦ. В исследование вошло 104 ребенка в возрасте от 1 мес до 17 лет (средний возраст 2,9 года), из них 43 мальчика и 61 девочка; 48 детей были моложе 1 года. Приведены характеристики пациентов по группам риска, стадиям INSS, локализации (надпочечник — 42,3%, забрюшинное пространство — 24,0%, малый таз — 7,7%, средостение — 26,0%). В соответствии с гистологической градацией нейробластома была зарегистрирована у 65,4% больных, ганглио-нейробластома — у 14,4%, ганглионеврома — у 20,2%. Рассмотрена программа химиотерапии для данных групп больных, представленная препаратами карбоплатина, этопозидом, циклофосфамидом, доксорубицином, и стратегия лечения больных с разными стадиями заболевания по INSS низкого и среднего риска. Относительно вопроса лучевой терапии (ЛТ) докладчик отметил, что ЛТ обязательно проводится пациентам в двух случаях:

- при сдавлении спинного мозга с/без неврологических нарушений;
- сдавлении таких жизненно важных органов, как легкое, почки, магистральные сосуды, органы желудочно-кишечного тракта.

В плановых ситуациях ЛТ проводится:

- при неудовлетворительном ответе на химиотерапию;
- у больных с низким и промежуточным риском нейробластомы на резидуальную опухоль после 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и вторичной хирургической ревизии (second-look);
- при возникновении рецидива более чем через 3 мес после завершения специального лечения (промежуточный вариант нейробластомы);
- местном или регионарном рецидиве у больных, достигших частичного ответа после 1 и 2 схем ПХТ с/без операции.

Для всех стадий промежуточного риска (кроме 4S стадии) суммарная очаговая доза (СОД) составляет 24 Гр, разовая — 1,5 Гр на первичную опухоль и метастазы. СОД на печень, легкое, почку — не более 12 Гр.

В конце доклада были приведены результаты лечения больных за 2007–2012 гг. в зависимости от группы риска, возраста, гистологической структуры опухоли. Так, по результатам лечения 104 детей за 5-летний период (2007–2012 гг.), общая 5-летняя выживаемость составила 98,7%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 93,8%.

В дискуссии выступили профессора А.И. Карсепладзе и Г.Л. Менткевич, которые остановились на особенностях морфологического строения, возможности самопроизвольного созревания этого вида опухоли, важности проведения цитогенетических исследований, стратификации больных на группы риска, позволяющей избежать «перелечивания» больных и ограничить проведение лучевой и химиотерапии, вызывающих отдаленные последствия лечения.

В целом доклад вызвал положительную оценку Ученого совета, что было отмечено в заключительном слове председателя академика М.И. Давыдова.

О.В. Илюшина

# Международный день защиты детей в НИИ ДОГ РОНЦ

1 июня — один из самых популярных международных праздников, который официально проводится во многих странах мира на протяжении шестидесяти лет.

В НИИ ДОГ РОНЦ праздник, организованный для детей, находящихся на стационарном лечении, в этом году прошел под патронажем Фонда социально-культурных инициатив С.В. Медведевой (<http://www.fondsci.ru/>), одним из приоритетных направлений деятельности которого является забота о детях. Фонд социально-культурных инициатив подобные мероприятия организует ежегодно.



М.Д. Алиев, Е.Н. Байбарина, В.И. Круглый, М.И. Давыдов, В.Г. Поляков

Среди приглашенных гостей были директор департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ Е.Н. Байбарина; член Комитета Совета Федерации по социальной политике, член Совета Федерации Федерального собрания РФ В.И. Круглый.

Программа праздника с участием клоунов включала веселые конкурсы и викторины для детей, мастер-классы по рисунку, фито- и артдизайну. Дети вместе с их родителями, педагогами, клоунами и волонтерами фотографировались, рисовали, лепили, клеили, собирали фигурки из бусин.

С поздравительным словом в адрес детей выступили директор ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», глав-

ный онколог Минздрава РФ академик М.И. Давыдов; директор НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ академик М.Д. Алиев; генеральный директор Фонда социально-культурных инициатив Д.В. Соловьев. С приветственным словом детям выступила директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ Е.Н. Байбарина. Елена Николаевна отметила, что НИИ детской онкологии и гематологии является крупнейшим и сильнейшим в Российской Федерации медицинским учреждением федерального значения, призванным лечить детей с онкопатологией. Здесь проводятся поистине сложные хирургические вмешательства и работают опытейшие врачи. Детям повезло, что они попали на лечение в это учреждение с теплыми стенами, замечательным отношением, пониманием, сочувствием и постоянной готовностью администрации и всего медицинского персонала прийти на помощь. Елена Николаевна загадывала детям загадки в стихотворной форме на медицинскую тематику, а дети с интересом разгадывали их.

Концерт продолжило выступление замечательного детского музыкального театра «Домисолька» с танцевальным номером и песней «Вперед, Россия». В рамках полуторачасового концерта выступили также победительница телешоу «Голос-2012» Дина Гарипова; народная артистка России Раиса Виноградова с любимцем детей — «говорящей» куклой Кирюшей; детский ансамбль современного танца «Спектр»; актер Московского театра зверей и птиц «Артемон» Александр Тетерин со своими верными друзьями — енотом, зайчиками, гусем, уткой и петухом; артисты Большого Московского государственного цирка на проспекте Вернадского (<http://www.bigcirc.ru/main/>) с акробатическими номерами; певцы Дмитрий Нестеров и Марк Тишман.

Концерт очень понравился и детям, и взрослым. Яркие, веселые, живые номера разожгли настоящий огонь в душах и сердцах всех маленьких пациентов НИИ ДОГ РОНЦ. Все дети и артисты получили памятные подарки.

О.В. Илюшина



Дина Гарипова



Акробатические номера



Зрительный зал

## БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ АКЦИЯ «ДЕТИ-ДЕТЯМ»

В канун Международного Дня защиты детей Благотворительный фонд «ОМК-Участие» проводит традиционный концерт для ребят, которые находятся на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Вот уже пятый год подряд в гости к детям приходят юные воспитанники коллективов художественной самодеятельности г. Москвы. Каждый год концерт проходит на открытом воздухе, во внутреннем дворе онкоцентра на Каширском шоссе.



Юные артисты очень старались

В этот раз к маленьким пациентам приезжали в гости воспитанники Академии детского мюзикла, Академии С.Т.А.Р.С Яны Рудковской, хореографического ансамбля «Школьные годы», шоу-балета «Тодес», Детской школы искусств № 14 г. Москвы, юные участники телевизионного шоу «Голос». Маленьких зрителей ждал настоящий сюрприз – дрессированные ёжики и обезьяны! В этом году для маленьких пациентов онкоцентра был организован мастер-класс по плетению венков на голову из живых цветов, а еще все желающие получили на память свое фото на магнитах.



В зрительном зале не было свободных мест

Для детей и их родителей, которые находятся долгое время на лечении, концерт «Дети — Детям» — это возможность отвлечься от суровых больничных будней, поднять себе настроение и пообщать-

ся со сверстниками. Концерт смогли посмотреть все желающие. Во внутреннем дворе НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ собрались 150 детей. Дети, которым по медицинским показаниям нельзя выходить на улицу, как гроздь, висели в окнах своих палат, а все участники концерта приветствовали их. По мнению организаторов концерта, несколько часов, проведенных в онкоцентре, и выступление перед такой необычной аудиторией — хороший урок и для самих юных артистов, который воспитывает чувство сострадания, соучастия и сопереживания чужому горю. Ребята готовились к этому концерту, приходили вместе со своими родителями и друзьями, волновались, общались со сверстниками. Они понимают, что даже в таком юном возрасте они могут быть полезными и нужными.

В подготовке и проведении концерта по традиции принимали участие волонтеры Объединенной металлургической компании, которые помогали юным артистам превратить коридоры онкоцентра в артистические гримерки.

Праздник завершился запуском в небо оранжевых воздушных шариков. Дети получили памятные сувениры от организаторов.

## ИГРЫ ПОБЕДИТЕЛЕЙ

В Москве в Лужниках прошли Всемирные детские игры победителей — спортивные состязания для детей, перенесших онкологические заболевания. Благотворительный фонд «Подари жизнь» проводит их ежегодно уже в течение пяти лет. Игры победителей — это больше, чем соревнования, это настоящий праздник для тех, кто уже одержал свою самую важную победу — победу над болезнью.

«Сказка длиной в 3 дня» — так называли эти игры некоторые дети и родители. Мир, наполненный любовью, улыбками и бесконечной верой. Праздник для тех, кто слишком рано познал тяготы жизни, оказавшись на грани... Праздник для тех, кто, несмотря на все сложности, шел вперед с безоговорочной верой в своих детей, в их победу.

Все три дня сотни волонтеров и благотворителей пытались создать для гостей Лужников настоящую спортивно-развлекательную сказку. Дети попробовали себя в таких видах спорта, как легкая атлетика, плавание, стрельба, шахматы, футбол и настольный теннис. С раннего утра и до позднего вечера на площадке можно было найти занятие по душе: юные таланты рисовали, лепили, вышивали, мастерили ловца снов, фруктовые вазы, фигурные свечи; в залах работали стилисты, парикмахеры, мастера маникюра, плетения кос и мехенди, а также клоуны, ростовые куклы, фокусники и музыканты. Особенно запомнились выступление сумасшедшего профессора химии, изготовление





Игра в шахматы. Второе место заняла член команды «Каширка» Александра Фукина

мороженого и шоу мыльных пузырей. Самые продолжительные овации и восхищение зала досталось Хору Турецкого и флешмобу от вожатых.

Победителей награждали чемпионы олимпийских и паралимпийских игр, звезды театра и кино, актеры и телеведущие. Сбылись мечты детей: они увидели своих кумиров. Хотя на самом деле настоящие герои — это они сами и их близкие!

*О.В. Сачук*  
психолог медико-социальной службы  
ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» НИИ ДОГ

### ШОУ МЫЛЬНЫХ ПУЗЫРЕЙ

24 июня 2015 г. в Отделе общей онкологии НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» коллектив ДЦ «Радость» подготовил подарок для детей, находящихся на лечении, — шоу мыльных пузырей.



Мыльная пирамида

Дети с интересом смотрели, как аниматоры умело создавали фигуры из мыльных пузырей, играли с ними, пытаясь их поймать. В процессе игры дети прошли обряд «Посвящения в мыльные пузыри». Каждый ребенок полностью оказался в воздушном шаре из мыльного раствора. Восторгу и радости не было конца. В завершении шоу каждому ребенку подарили сувенир — фигурку из воздушного шарика.

### НАПОЛНЯЕМ ЖИРАФОВ МЕЧТАМИ

В июне в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина состоялся завершающий мастер-класс в цикле занятий «Наполняем жирафов мечтами!» (РООИ Творческое партнерство» (<http://www.art-p.ru/>).



Жирафы и их создатели: Виктория Нгуен, Кристина Григорьева, Александра Копылова.

Мастер-класс провела художник, арт-терапевт Ирина Евдокимова. Дети объединились в команды и рисовали акриловыми красками и контурами на больших полуметровых фанерных жирафах. Придумывали истории и сказки, в основу которых были заложены их собственные мечты и фантазии. Так появился вдохновенный жираф Моцарт. Удивительный музыкант, на спине которого клавиши от рояля, ноты, скрипичные ключи, а на шее — золотая гитара.

Совсем другим по настроению получился веселый оранжевый жираф Вася — любитель котов. Все коты — говорящие, просят покормить их и погладить. Третий жираф с морской тематикой — дельфином, жемчужинами и кораллами — оказался жирафиней по имени Сирена. В каждом из них — целый мир с детскими мечтами и фантазиями.



## VI Съезд детских онкологов России

**1–3 октября 2015 г. в Москве состоится VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии»**

**Место проведения:** Москва, ул. Русаковская, дом 13, строение 5, гостиница «Бородино-Холл».

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ:

В.И. Скворцова, Е.Н. Байбарина, М.И. Давыдов, М.Д. Алиев, В.Г. Поляков, Г.Л. Менткевич

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное агентство научных организаций
- Российская академия наук
- Ассоциация онкологов России (АОР)
- Российское общество детских онкологов (РОДО)
- ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
- НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Организация онкологической помощи детям
- Эпидемиология и статистика опухолевых заболеваний у детей
- Инновационные методы диагностики и лечения детей со злокачественными новообразованиями
- Осложнения и отдаленные последствия противоопухолевого лечения
- Анестезия и интенсивная терапия в детской онкологии
- Паллиативное и симптоматическое лечение больных
- Психологическая поддержка детей и их семей в процессе и после лечения
- Комплексная реабилитация излеченных детей
- Повышение квалификации детских онкологов и врачей общей педиатрической сети

### В рамках Съезда также будут проводиться:

- Школа медицинских сестер (с включением докладов по обезболиванию и ведению паллиативных пациентов)
- Круглый стол по разбору сложных клинических случаев
- Совещание Российского общества детских онкологов: текущие проблемы, вопросы, возможные пути решения, утверждение клинических рекомендаций

### А также:

- **Секция по обезболиванию и медицинской паллиативной помощи**  
*Организаторы: БФ помощи хосписам «Вера», БФ развития паллиативной помощи «Детский паллиатив»*
- **Родительская секция**  
*С участием педиатров, психологов, благотворительных фондов, юристов*
- **Секция по дифференциальной диагностике**  
*С участием участковых педиатров Москвы и Московской области*

Сетка программы представлена на сайте: <http://pediatriconcology.ru/congress/program/>

Оргкомитет приглашает врачей-детских онкологов и медицинских сестер принять участие в работе Съезда, выступить с устными докладами в случае их одобрения научным комитетом Съезда. Заявки на доклады принимаются в форме тезисов по электронному адресу [radonc\\_journal@mail.ru](mailto:radonc_journal@mail.ru) до 1 августа 2015 г.

Подробности и регистрация на официальном сайте Съезда: <http://pediatriconcology.ru/congress/>  
E-mail: [radonc\\_journal@mail.ru](mailto:radonc_journal@mail.ru)

**С уважением, Оргкомитет Съезда**

# Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



**Цена подписки\*:**  
полгода (3 номера) — 450 руб.,  
год (6 номеров) — 900 руб.



**Цена подписки\*:**  
полгода (3 номера) — 450 руб.,  
год (6 номеров) — 900 руб.



**Цена подписки\*:**  
полгода (2 номера) — 450 руб.,  
год (4 номера) — 900 руб.

\* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7728798571</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>№ 40702810738110016525</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>к/с 30101810400000000225</p> <p>БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал</p> <p><input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год</p> <p>(наименование платежа, нужно отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике:</p> <p>_____</p> <p>(ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7728798571</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>№ 40702810738110016525</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>к/с 30101810400000000225</p> <p>БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал</p> <p><input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год</p> <p>(наименование платежа, нужно отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике:</p> <p>_____</p> <p>(ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	

## Редакционная подписка — это:

### • подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

### • удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04

## Информация

### для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу 8 (499) 132-72-04 или по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

