

Клинические рекомендации

Нейробластома у детей

Код МКБ: C47.3, C47.4, C47.5, C47.6, C47.8, C47.9, C48.0, C74.0, C74.1, C74.9, C76.0, C76.1, C76.2, C76.7, C76.8.

Возрастные категории: дети и подростки от 0 до 18 лет

Профессиональные ассоциации:

Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО)

Утверждены на Научном совете Министерства Здравоохранения Российской Федерации

___ 201_ г

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация.....	7
2. Диагностика	15
3. Лечение.....	25
4. Реабилитация.....	48
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	48
6. Организация медицинской помощи.....	55
7. Критерии оценки качества медицинской помощи	55
Список литературы.....	57
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	60
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	60
Приложение Б. Алгоритм действий врача	62

Ключевые слова

нейробластома,

дети,

группы риска,

полихимиотерапия

Список сокращений

БСВ - бессобытийная выживаемость

ГН – ганглионерома

ГНБ - ганглионейробластома

ЗНО – злокачественные новообразования

ЖУС - жизнеугрожающие симптомы

КТ - компьютерная томография

МЙБГ - метайодбензилгуанидин

МРТ - магнитно-резонансная томография

НБ - нейробластома

ОВ - общая выживаемость

ОМС – опсоклонус-миоклонус синдром

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОХЧО - очень хороший частичный ответ

ПО - полный ответ

ПХТ - полихимиотерапия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РОД - разовая очаговая доза

РФ - Российская Федерация

РФП - радиофармпрепарат

СОД - суммарная очаговая доза

СНС- симпатическая нервная система

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЦНС – центральная нервная система

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭХО-КГ - эхокардиография

del1p - делеция 1 p

FISH - флуоресцентная гибридизация in situ

imb1p - дисбаланс 1p

INSS - International Neuroblastoma Staging System

Термины и определения

Общая выживаемость оценивается как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

Бессобытийная выживаемость оценивается как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до неблагоприятного события, под которым понимают прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

Под прогрессией заболевания понимают появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага $> 25 \%$; выявление поражения костного мозга клетками НБ в случае, если ранее костный мозг был не поражен.

Под рецидивом заболевания понимают появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ.

1. Краткая информация

Обоснование

Представленные клинические рекомендации основаны на рекомендациях по лечению НБ Немецкой группы по изучению НБ и нашли свое отражение в протоколе NB2004.

Представленная в настоящих рекомендациях стратификация на группы риска используется в работе ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и целого ряда региональных центров на территории Российской Федерации.

Опыт, накопленный в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, свидетельствует о выполнимости данных рекомендаций и возможности внедрения данной технологии в работу региональных центров субъектов Российской Федерации.

С января 2012 г. по июнь 2015 г. в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева прошли лечение 270 пациентов с нейробластомой. Всем пациентам проводилась риск-адаптированная терапия в рамках представленных клинических рекомендаций. Анализ 3-летней выживаемости продемонстрировал результаты, сопоставимые с данными, полученными другими исследовательскими группами и центрами. Так, 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 82,6; 58,4 и 34,0 % в группах наблюдения, промежуточного и высокого риска соответственно, а 3-летняя общая выживаемость – 95,8; 100,0 и 43,8 %, соответственно.

1.1.Определение

Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток предшественников симпатической нервной системы (СНС). НБ является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На долю НБ приходится 7–8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0–14 лет [1,2,3].

1.2.Этиология и патогенез

Большинство случаев НБ рассматриваются как спорадические, однако показана возможность развития опухоли у лиц, имеющих генетическую предрасположенность,

включая семейные формы заболевания и формирование НБ на фоне определенных генетических синдромов. В ранних популяционных исследованиях, направленных на оценку вклада генетических факторов в развитие ЗНО детского возраста, было показано, что наследственность ответственна за 0,2 % всех случаев НБ. Однако в последние годы широкое внедрение молекулярно-генетических исследований позволило гораздо лучше охарактеризовать генетические события, способствующие развитию НБ и выявить дополнительные генетические синдромы, характеризующиеся повышенной частотой развития НБ, а также лучше охарактеризовать семейные случаи заболевания [1,4].

В основе биологической и клинической гетерогенности НБ лежат генетические нарушения, которые могут быть объединены в две большие группы: нарушения числа хромосом и сегментарные нарушения. Последние характерны для опухолей, характеризующихся агрессивным клиническим течением [1,2,3].

1.3. Эпидемиология

В зависимости от степени дифференцировки различают НБ, ганглионейробластому (ГНБ) и ганглионейрому (ГН).

Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет, при этом пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни. НБ является самым частым видом ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35 % всех случаев заболевания [5,6].

Необходимость оптимизации терапевтических подходов у пациентов с НБ подчеркивается тем фактом, что НБ занимает непропорционально высокое место в структуре смертности детского населения в развитых странах, располагаясь на 3-м месте и уступая только лейкозам и опухолям центральной нервной системы (ЦНС). При этом удельный вес НБ в структуре смертности достигает до 15 %.

Дифференцированный подход к лечению пациентов со ЗНО в целом и ЗНО у детей в частности в настоящее время рассматривается как стандарт оказания специализированной медицинской помощи. В основу данного подхода положен анализ различных клинических характеристик и биологических особенностей опухоли, которые обладают влиянием на течение и прогноз заболевания, с последующей адаптацией объема и интенсивности проводимой противоопухолевой терапии в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза. Следует отметить, что основной задачей является минимализация терапевтического воздействия у пациентов с благоприятными характеристиками заболевания путем уменьшения количества и кумулятивных доз цитостатических препаратов, уменьшения числа пациентов, требующих проведения ЛТ и

большееобъемных хирургических вмешательств, и, следовательно, снижения риска отдаленных последствий терапии при сохранении высоких показателей БСВ и ОВ. Напротив, у пациентов с сочетанием неблагоприятных характеристик опухоли предпринимаются попытки интенсификации терапии, включения новых терапевтических опций с целью нивелирования неблагоприятного влияния на прогноз заболевания упомянутых выше факторов.

1.4. Кодирование по МКБ 10

C47.3 – ЗНО Периферических нервов грудной клетки

C47.4 – ЗНО Периферических нервов живота

C47.5 – ЗНО Периферических нервов таза

C47.6 – ЗНО Периферических нервов туловища неуточненное

C47.8 – ЗНО Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C47.9 – ЗНО Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48.0 – ЗНО Забрюшинного пространства

C74.0 – ЗНО Коры надпочечника

C74.1 – ЗНО Мозгового слоя надпочечника

C74.9 – ЗНО Надпочечника неуточненной части

C76.0 – ЗНО Головы, лица и шеи

C76.1 – ЗНО Грудной клетки

C76.2 – ЗНО Живота

C76.7 – ЗНО Других неуточненных локализаций

C76.8 – ЗНО Других неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

1.5. Классификация

Терапия пациентов с НБ основывается на их разделении на группы риска в зависимости от сочетания прогностических факторов, таких как возраст на момент постановки диагноза, стадия заболевания, молекулярно-генетические характеристики опухоли, включающие статус гена *MYCN* и делецию 1p.

Оценка распространенности опухолевого процесса

Оценка распространенности процесса проводилась в рамках INSS [7]. Необходимо отметить, что INSS является постхирургической системой оценки стадии (табл. 1).

Таблица 1. Международная система оценки стадии при нейробластоме

Стадия	Описание
1-я	- Макроскопически полностью удаленная опухоль с или без микроскопически остаточной опухоли; - ипсилатеральные лимфатические узлы не поражены, что подтверждено микроскопически (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных лимфатических узлов). <i>Макроскопически полностью удаленная срединно расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных (при их поражении – стадия 2А) и контрлатеральных (при их поражении – стадия 2В) лимфатических узлов трактуется как стадия I</i>
2А	- Макроскопически неполностью удаленная локализованная опухоль; - ипсилатеральные, не связанные с опухолью лимфатические узлы не поражены, что подтверждено микроскопически
2В	- Локализованная опухоль макроскопически полностью или неполностью удаленная; - поражение ипсилатеральных, не связанных с опухолью лимфатических узлов. Отсутствие поражения увеличенных контрлатеральных лимфатических узлов должно быть подтверждено микроскопически
3-я	- Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая срединную

	линию с или без поражения лимфатических узлов; - локализованная унилатеральная опухоль с поражением контрлатеральных лимфатических узлов; - неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста или двустороннего поражения лимфатических узлов. <i>За срединную линию принимается позвоночный столб. Опухоли, располагающиеся на одной стороне и пересекающие срединную линию, должны инфильтрировать противоположный край позвоночного столба</i>
4-я	Любая первичная опухоль с диссеминацией опухоли в удаленные лимфатические узлы, кости, костный мозг, печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии)
4S	Локализованная опухоль (соответствующая стадиям 1, 2A или 2B) с диссеминацией, ограниченной только печенью, кожей и/или костным мозгом у детей младше 1 года. <i>Поражение костного мозга при 4S стадии должно быть минимальным и не превышать 10 % от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата. Более массивное поражение костного мозга трактуется как 4-я стадия. Патологическое накопление препарата при сцинтиграфии с МЙБГ в костном мозге отсутствует</i>

Стадия заболевания при первично-множественных опухолях (например, двухстороннее поражение надпочечников) оценивается по наиболее пораженной стороне и обозначается буквой М (например, 3_м).

Стратификация пациентов на группы риска

В рамках настоящих рекомендаций по лечению НБ используются критерии для стратификации пациентов на группы риска Немецкой группы по лечению данного заболевания (протокол NB2004) [8,9]. В рамках данного подхода стратификационные критерии включают возраст на момент постановки диагноза (дети первого года жизни и дети старше 1 года), стадию опухолевого процесса по Международной системе оценки стадии по нейробластоме (International Neuroblastoma Staging System – INSS), статус гена

MYCN (наличие или отсутствие амплификации) и статус локуса 1p (наличие или отсутствие аберраций). В зависимости от сочетания прогностических факторов пациентов делят на 3 группы: наблюдения, промежуточного и высокого риска (табл. 2).

Таблица 2. Критерии стратификации на группы риска

Группа риска	Критерии
Группа наблюдения	- Стадия 1; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	- Стадия 2; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 3; - возраст 0–2 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 4S; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
Группа промежуточного риска	- Стадия 2/3; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - наличие аберрации 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 3; - возраст 2–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	- Стадия 4; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
Группа высокого риска	- Стадия 4; - возраст 1–18 год
	Амплификации гена <i>MYCN</i> не зависимо от стадии заболевания и возраста (0–18 год)

Группа наблюдения

Инициальный объем терапии пациентов, стратифицированных в группу наблюдения, определялся в зависимости от распространенности опухолевого процесса (локальные формы заболевания или стадия 4S) и наличия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) на момент постановки диагноза. Хирургическое вмешательство рассматривается в качестве основного метода лечения. В случае сохранения ЖУС показано проведение химиотерапии по схеме N4 (максимальное число курсов 4).

Группа промежуточного риска

Всем пациентам, стратифицированным в группу промежуточного риска, показано проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), включающей 6 альтернирующих курсов по схемам N5 и N6 (N4 у детей младше 6 мес) и отсроченное хирургическое лечение. После завершения индукционной терапии проводится 4 курса терапии по схеме N7 с последующей дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли проводится пациентам при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии.

Группа высокого риска

Всем пациентам, стратифицированным в группу высокого риска, показано проведение интенсивной индукционной ПХТ, включающей проведение 6 альтернирующих курсов по схемам N5 и N6 (N4 у детей младше 6 мес) и отсроченного хирургического лечения. После завершения индукционной терапии проводится высокодозная терапия по схеме СЕМ или TreoMel с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В случае сохранения метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии перед ауто-ТГСК показана терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ). В дальнейшем рекомендовано проведение дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли проводится пациентам при наличии метаболически активной опухоли после восстановления.

1.6. Клиническая картина

Клиническая картина заболевания обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли и степенью инвазии и компрессии прилежащих органов и тканей. Клиническая картина может варьировать от бессимптомного течения – являться случайно находкой при проведении диспансерного обследования или по поводу другого заболевания, или проявляться пальпируемыми опухолевыми массами в брюшной полости, увеличением в размерах живота, болевым синдромом, кашлем и одышкой при локализации опухоли в средостении. При инвазии опухоли в спинно-мозговой канал, сдавлении периферических нервных стволов возможно развитие неврологической симптоматики в виде парезов, параличей, нарушение функции тазовых органов, отека конечностей и др.[10,11].

При метастатических формах клиническая картина обусловлена локализацией метастазов, варьируя от случайной находки при выполнении обследования до анемического синдрома при поражении костного мозга, болевого синдрома при поражении костей, наличия метастазов в орбите с нарушением зрения, вплоть до полной слепоты [10].

Выраженность клинических симптомов зависит от биологической активности опухоли. Так, у ряда пациентов продукция вазоинтестинального пептида приводит к длительной, некупируемой диарее.

НБ рассматривается как высоко иммуногенная опухоль, при которой описано развитие иммуноопосредованных паранеопластических синдромов. Одним из наиболее частых паранеопластических синдромов является ОМС – опсоклонус - миоклонус синдром. ОМС, известный под синонимами «синдром танцующих глаз» и «энцефалопатия Кинсбурна», характеризуется тремя основными проявлениями: опсоклонус (совместные быстрые, нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда), миоклонус (подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо) и атаксия. Эти симптомы часто ассоциированы с поведенческими нарушениями (например, раздражительностью, плаксивостью, вплоть до проявлений аутоагрессии и агрессии по отношению к родителям), нарушением сна и когнитивными расстройствами [12,13].

НБ является опухолью, которая по сравнению с другими видами ЗНО наиболее часто сопровождается развитием паранеопластических синдромов. Частота ОМС при НБ достигает 2–4 %.

2.0.Диагностика.

2.1. Жалобы и анамнез

При постановке диагноза необходимо получение следующей информации:

- акушерский анамнез
- предшествующие заболевания, вакцинация
- семейные анамнез
- клинические признаки на момент дебюта заболевания, динамика и терапевтические

опции до постановки диагноза НБ.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Комментарий: выявление случаев заболевания НБ в семье требует проведения медико-генетического консультирования для выявления генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности [4].

2.2. Физикальное обследование

Первичное обследование пациента направлено на установление диагноза нейробластомы и оценку распространенности заболевания, которая должна быть проведена до начала химиотерапии и выполнения хирургических вмешательств.

Первичный осмотр включает:

- **физический осмотр** – антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела) и оценка нутритивного статуса (процентили). Оценка наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- оценка кожных покровов и слизистых
- Оценка функции сердечно-сосудистой системы
- Оценка функции легочной системы
- Пальпация живота
- Оценка размеров лимфатических узлов
- Характеристика функции тазовых органов

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

2.3. Лабораторная диагностика

1) кровь:

- клинический анализ крови;
- определение функции печени, включая: лактатдегидрогеназу (ЛДГ), билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу, гамма-глутаминтрансферазу (ГГТ), альбумин;
- креатинин в сыворотке крови, мочевины, электролиты (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , фосфаты);
- оценка гемостаза;
- группа крови и резус-фактор;
- серология на гепатиты В и С;
- скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина;

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

2) моча:

- креатинин и электролиты (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , фосфаты);
- оценка тубулярной функции, с использованием фракционированной экскреции фосфатов;

Комментарий: оценку тубулярной функции целесообразно проводить до начала проведения ПХТ, и в последующем использовать исходные показатели для исключения тубулярных повреждений у пациентов, получающих терапию ифосфамидом.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

- **опухолевые маркеры:**

- *ЛДГ* – результат зависит от возраста пациента. Для оценки необходимо пользоваться нормативами лаборатории, в которой проводится измерение данного показателя;

- *ферритин* – результат зависит от возраста пациента и теста, с помощью которого определяется показатель. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение;

- *нейронспецифическая енолаза (НСЕ)*. На уровень НСЕ влияет гемолиз и деградация при комнатной температуре. Поэтому негемолизованная проба крови должна быть исследована в течение 2–6 ч в местной лаборатории. Если проба отсылается в другую лабораторию, то необходимо использовать только сыворотку. Результат зависит от возраста пациента и теста, используемого для определения. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение;

- *метаболиты катехоламинов, ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиловая (ГВК) кислоты, дофамин в сыворотке крови и моче*. В случае, если результат нормализуется по концентрации креатинина, нет необходимости в сборе суточной мочи. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

Критерии постановки диагноза:

Диагнозы нейробластомы и ганглионейробластомы устанавливаются на основании международных критериев (Brodeur G.M., 1993), которые включают:

- гистологическое исследование ткани опухоли (с или без выполнения иммуногистохимического исследования) и анализ повышения уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и/или моче);

- выявление клеток нейробластомы в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии, и повышения уровня катехоламинов и их метаболитов в сыворотке крови и моче.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

2.4.Инструментальная диагностика

- *аудиограмма* – по возможности тональная, если возраст более 3 лет, или слуховые вызванные потенциалы;

Комментарий: исходный анализ слухового анализатора важен, учитывая предполагаемую терапию препаратами, обладающими выраженным ототоксическим эффектом (цисплатин).

- *кардиофункция* на момент постановки диагноза должна быть оценена с помощью электрокардиографии (ЭКГ), измерение фракции укорочения (выброса) – по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);

Комментарий: при наличии пороков развития необходима консультация медицинского генетика и кардиолога;

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

- ***визуализационные исследования:***

- *ультразвуковое исследование (УЗИ)* вовлеченных областей обязательно, исключая случаи, при которых анатомические причины не позволяют его выполнить (например, внутригрудная локализация).

Комментарий. УЗИ можно использовать для оценки размеров кожных и мягкотканых метастазов. Рутинное УЗИ является основным обследованием у всех пациентов. Оно должно включать исследование шеи, брюшной полости, особенно печени (маленькие метастазы могут быть пропущены, если не используется высокочастотный датчик), забрюшинное пространство и головной мозг (если роднички еще открыты);

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

- *рентгенография грудной клетки* (но не другие стандартные рентгенологические обследования) является необходимым элементом первичного обследования.

Комментарий. В некоторых случаях внутригрудная нейробластома может быть выявлена с помощью рентгенограммы грудной клетки при наличии респираторных симптомов. Так как УЗИ грудной клетки ограничено из-за заполненных воздухом легких, наблюдение за пациентами с внутригрудной нейробластомой включает в себя стандартную рентгенографию органов грудной клетки, но не УЗИ. Костные метастазы могут быть видны на рентгенограммах. Однако рентгенография костей рекомендуется только для документации и наблюдения за скелетными поражениями, являющимися критическими для костной системы.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

- компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии пораженных областей. Для оценки распространенности опухолевого процесса используется КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. МРТ-исследование первичной опухоли строго обязательно при первичной диагностике в случае паравертебральной локализации поражения.

Комментарий. Если нейробластома обнаруживается в паравертебральной области, МРТ требуется для документирования или подтверждения интрафораминального или интраспинального поражения, даже если у пациента нет неврологических проявлений. КТ не является приемлемой, так как небольшие интраспинальные опухолевые массы могут быть пропущены. Для всех пациентов с 4-й стадией заболевания, не взирая на результаты скинтиграфии с МЙБГ, необходима МРТ головного мозга для подтверждения или исключения интракраниального и интраорбитального поражения.

Требования к проведению МРТ:

1) череп:

- T1-взвешенное отведение (T1w) и T1w с контрастным усилением, аксиальный;
- T1w и T1w с контрастным усилением, коронарный;
- T2-взвешенное отведение (T2w), аксиальный;
- FLAIR, аксиальный;

2) грудная клетка:

- T2w, коронарный;
- T1w и T1w с контрастным усилением, аксиальный;

- T2w, аксиальный;

3) брюшная полость:

- T2w, коронарный;
- T2w, аксиальный;
- T1w с контрастным усилением, аксиальный;
- T2w с жировым подавлением, поперечный;

3) спинальная МРТ (для всех паравертебральных опухолей):

- T1w и T1w с контрастным усилением, сагиттальный;
- скан с подавлением жира, сагиттальный;
- T2w или T1w контрастно усиленный, поперечный (зависит от интенсивности сигнала первичной опухоли).

МРТ не должно заменяться КТ в виду следующих причин:

- высокая разрешающая способность;
- лучшее контрастирование мягких тканей;
- лучшее определение интраспинальной и интрафораминальной опухолевой ткани;
- отсутствие лучевого воздействия.

Для детей до 6 лет целесообразно проведение общей анестезии при выполнении МРТ.

Объем опухоли (в мл или см³) оценивается на основании данных инициальной визуализации (КТ, МРТ) и рассчитывается по формуле: длина (см) × ширина (см) × высота (см) × 0,52;

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

- *сцинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ, включая однофотонную эмиссионную КТ (ОФЭКТ).*

Комментарий. Около 85 % нейробластом накапливают ¹²³I-МЙБГ. Его накопление является специфичным при нейробластоме, ганглионевроме и феохромоцитоме. Поэтому сцинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ является важным инструментом при инициальной диагностике и наблюдении при нейробластоме. До сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ проводится блокада

щитовидной железы препаратами йода. В соответствии с требованиями Европейской ассоциации по ядерной медицине для исследования рекомендована минимальная доза ^{123}I -МЙБГ 80 MBq. Исследование должно быть выполнено через 24 ч после инъекции ^{123}I -МЙБГ. В случае спорного результата дополнительное исследование может быть выполнено через 48 ч. Мочевой пузырь должен быть опорожнен до выполнения каждого сканирования, что позволит точно интерпретировать состояние тазовых органов, особенно при тазовом расположении первичной опухоли. Поскольку опухолевая ткань может быть локализована рядом с органами с физиологическим накоплением препарата (например, печень, сердце, мочевой пузырь, кишечник и слюнные железы), рекомендовано рутинное выполнение ОФЭКТ;

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

- сцинтиграфия костей с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Комментарий. Сканирование костей позволяет отличить костные метастазы от поражения костного мозга при выявлении очагов накопления по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Стандартные рентгенограммы могут выявить костные поражения, но отсутствие изменений при рентгенографии не исключают наличия костных метастазов на ранней стадии формирования. При выполнении костных сканов имеется большая лучевая нагрузка на эпифизы. Поэтому это исследование является резервным при первичной диагностике и используется в следующих ситуациях:

- а) при нейробластоме 4-й стадии с накоплением ^{123}I -МЙБГ в костях скелета;
- б) при всех ^{123}I -МЙБГ-негативных нейробластомах вне зависимости от стадии для поиска костных метастазов. Две трети всех первичных нейробластом накапливают $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Поэтому некоторые ^{123}I -МЙБГ-негативные первичные опухоли могут быть видны при остеосцинтиграфии;
- в) в случае, если инициальная МЙБГ-сцинтиграфия не выполнялась, а исследование, проведенное на фоне начала специального лечения, показало отсутствие метаболически активной опухоли.
- г) в случае выполнения хирургического лечения до проведения МЙБГ-сцинтиграфия и отсутствия патологического накопления при проведении МЙБГ-сцинтиграфии

Сканирование костей должно ограничено использоваться при катamnестическом наблюдении за всеми пациентами.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Исследование костного мозга - является обязательным для всех пациентов с нейробластомой.

Комментарий. Поражение костного мозга при нейробластоме является очаговым. В связи с этим пункция костного мозга из одной точки не является приемлемой. Требуется выполнение костномозговых пункций как минимум из 4 различных точек. Если аспираты получились не репрезентативными, могут быть выполнены 2 аспирата и 2 трепанобиопсии или 4 трепанобиопсии. Целесообразно в случае выполнения пункции костного мозга приготавливать по 10 стекол из каждой точки. Таким образом, при выполнении пункции костного мозга из 4 точек общее число стекол составит 40.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

Гистологическое исследование - является основным методом окончательной верификации диагноза у пациентов с НБ [14].

Комментарий. Гистология опухоли и молекулярно-генетическое исследование являются критическими для стратификации пациентов с локализованными формами нейробластомы, при 4S стадии и при 4-й стадии у детей первого года жизни. Поэтому биопсия опухоли всегда требуется при локализованных формах заболевания.

В случае 4-й стадии заболевания статусы *MYCN* и хромосомы 1p могут быть оценены в костном мозге при условии, если поражение опухолевыми клетками превышает 60 %. Определение других параметров (например, опухоль-ассоциированных антигенов) невозможно при использовании проб костного мозга. Поэтому открытая биопсия для получения опухолевой ткани рекомендуется даже пациентам с 4-й стадией заболевания.

Детский онколог должен контролировать сбор опухолевого материала. Тесное сотрудничество между детским онкологом и патологоанатомом является предпосылкой для получения и отправки достаточного объема опухолевой ткани. Обработка и разделение опухолевой ткани должно быть выполнено патологом в региональной лаборатории. Ткань опухоли должна быть доставлена из операционной в лабораторию

патоморфологии незамедлительно и обработана в течении 30 мин, это позволит избежать деградации РНК. Местный патолог решает, какую часть опухоли можно заморозить без ущерба для диагностики. Если возможно, он должен собрать материал как минимум из 2 макроскопически различных областей (если они присутствуют).

Отпечатки опухоли должны быть выполнены до помещения материала в формалин. В дополнение периферическая кровь должна быть собрана для выполнения молекулярного анализа.

Оставшаяся после заморозки ткань фиксируется в буферном 4 % формалине для гистологического исследования. Множественные блоки из макроскопически разных областей опухоли, особенно опухолевые узлы, должны быть собраны. Участки некрозов и регрессирующая опухолевая ткань должны быть собраны в соответствии с отношением их объема к объему всей опухоли, что позволит правильно установить степень регрессии.

Патолог в локальной патоморфологической лаборатории должен классифицировать опухоль в соответствии Международной гистологической классификацией нейрогенных опухолей (International Neuroblastoma Pathology Classification), включая оценку индекса митоз-кариорексис. Оценены должны быть также степень регрессии и дифференцировки и вовлеченность краев резекции. В зависимости от степени дифференцировки, индекса митоз-кариорексис и возраста пациента опухоли делятся на благоприятный и неблагоприятный типы.

После химиотерапии опухоль должна быть классифицирована в соответствии с упомянутой схемой с указанием в протоколе гистологического исследования, была или нет проведена предоперационная химиотерапия.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

Молекулярно-генетические маркеры: *MYCN* и статус *1p*

Оценка молекулярно-генетических маркеров является обязательным диагностическим тестом у пациентов с НБ [3,8,9,15].

Комментарий. Обычно принадлежность к группе риска определяется по присутствию *MYCN*, делеции и дисбаланса *1p* или потере гетерозиготности по локусу *1p*.

Отсутствие *MYCN*-амплификации, делеции или дисбаланса 1p, гетерозиготность по локусу 1p являются критериями «нормального» риска.

Для терапевтической стратификации статуса онкогена *MYCN* и дистальной части хромосомы 1p (1p36) должны быть оценены с использованием 2 различных методик (FISH и Southern blot или FISH и полимеразной цепной реакции).

Критерии статуса MYCN, 1p по данным FISH

Амплификация гена *MYCN* определяется при 4-кратном увеличении и более числа копий гена *MYCN* в сравнении с числом хромосом 2 (контрольный регион для определения количества хромосом 2 – центромера хромосомы 2).

Понятие «гейн *MYCN*» (Gain *MYCN* – наличие дополнительных копий) определяется при соотношении числа копий гена *MYCN* к контрольному региону хромосомы 2 от 1,5 до 4.

Делеция региона 1p определяется при наличии одного сигнала от соответствующего региона 1p36 в 33 % исследуемых ядер и более. Имбаланс по региону 1p определялся при преобладании сигналов от контрольного региона 1(q25) над количеством сигналов от региона 1(p36).

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - A)

Диагностика пациентов в возрасте до 3 месяцев в хорошем клиническом состоянии

Новорожденные или дети раннего возраста имеют хороший прогноз даже без лечения. Образования надпочечников, видимые при выполнении стандартного УЗИ, у ребенка с хорошим клиническим статусом могут являться как нейробластомой, так и кровоизлиянием в надпочечник [15, 16]. В данном случае первичное стадирование может состоять из двух этапов:

1) обследования, необходимые безотлагательно для всех детей в возрасте до 3 месяцев.

К ним относятся:

- клинический статус – особое внимание нужно уделить кожным покровам;
- полный анализ крови: электролиты, функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), почек (креатинин, мочевины, мочевая кислота) и свертывание;

- опухолевые маркеры: ЛДГ, ферритин, НСЕ, уровень катехоламинов (ВМК, ГВК) в сыворотке крови и моче;

- УЗИ шеи, брюшной полости (особенно печени), таза и головного мозга;

2) обследования, необходимые при сохранении опухоли в возрасте старше 3 месяцев.

Другие исследования могут быть отложены, если ребенок в хорошем клиническом состоянии, но должны быть выполнены в возрасте 3 месяцев в случае сохранения объемного образования перед какой-либо противоопухолевой терапией:

- КТ органов грудной клетки;

- КТ/МРТ вовлеченных анатомических областей. Возможно использование двух методик. КТ может использоваться для оценки топографии опухоли и магистральных сосудов. МРТ дает лучшее представление о структуре паренхимы печени и может использоваться как базисное исследование для последующего диспансерного наблюдения. Особенно важно для детей раннего возраста, что МРТ не дает дополнительной лучевой нагрузки;

- ^{123}I -МЙБГ-сцинтиграфия, включая ОФЭКТ;

- сканирование костей, если ^{123}I -МЙБГ-сцинтиграфия выявила ^{123}I -МИБГ позитивные скелетные изменения или первичная опухоль ^{123}I -МИБГ-негативна, однако опухолевые маркеры свидетельствуют о нейробластоме;

- исследование костного мозга из 4 различных точек;

- биопсия опухоли для гистологического и молекулярно-генетического исследования.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

3. Лечение

3.1. Терапия нейробластомы группы наблюдения

Критерии включения пациентов в группу наблюдения приведены в табл. 3.

Таблица 3. Критерии включения пациентов в группу наблюдения

Группа риска	Критерии
Группа наблюдения	- Стадия I;

	- возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	- Стадия 2; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие aberrаций 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 3; - возраст 0–2 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие aberrаций 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 4S; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>

Протокол лечения пациентов группы наблюдения

Инициальный объем терапии пациентов, стратифицированных в группу наблюдения, определяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса (локальные формы заболевания или стадия 4S) и наличия ЖУС на момент постановки диагноза.

К ЖУС относят следующие состояния, обусловленные локальным ростом первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органоmegалией (при стадии 4S):

- тяжелое общее состояние;
- тяжелые нарушения питания, ведущие к снижению разового объема кормления и/или потере веса;
- дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO₂, превышающей 60 мм рт. ст.;
- сосудистая недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
- печеночная недостаточность, определяемая как III степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria);

- почечная недостаточность, определяемая по нарушению выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза;
- интраспинальное распространение опухоли или вновь появившееся интраспинальное поражение, документированное по МРТ независимо от наличия симптомов;
- недостаточность других органов или систем.

После проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается топография первичной опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами и т. д.) [15, 17]. Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). Если предполагаемый риск осложнений является высоким, то допустимо проведение частичной резекции опухоли или только биопсии.

После проведения инициального хирургического вмешательства и выполнения гистологического исследования операционного материала окончательно верифицируется стадия заболевания по системе INSS и повторно оценивается наличие ЖУС.

Пациенты с нейробластомой 1–3-й стадий без инициальных жизнеугрожающих симптомов

В группе пациентов с 1–3-й стадиями заболевания без инициальных ЖУС проведение адъювантной ПХТ не показано независимо от объема выполненной операции и размеров остаточной опухоли. Всем пациентам данной группы проводится динамическое наблюдение (схема представлена в соответствующем разделе). Объем и сроки выполнения обследований различаются у пациентов с 1–2-й стадиями без макроскопической опухоли и больных со 2–3-й стадиями при наличии макроскопически остаточной опухоли. В случае наличия остаточной опухоли регулярное наблюдение проводится до 2-летнего возраста (при возрасте на момент диагностики менее 1 года) или 12 месяцев после инициальной операции (при возрасте на момент диагностики 1 год и более). При констатации полного регресса опухоли продолжается диспансерное наблюдение в рамках рекомендаций для пациентов, достигших полного ответа. В случае

сохранения остаточной опухоли обсуждается возможность проведения хирургического вмешательства в объеме ее удаления.

В случае выявления локальной прогрессии остаточной опухоли и/или появления ЖУС показано проведение ПХТ по схеме N4, включающей винкристин, доксорубицин и циклофосфамид. Оценка ответа на терапию проводится после каждого курса лечения. Проведение ПХТ завершается, как только отмечаются купирование ЖУС и стабилизация опухолевого процесса. В случае сохранения ЖУС или дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса продолжается проведение ПХТ по схеме N4.

Критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Схема курса N4

Винкристин 0,75 мг/м² в/в струйно, дни 1, 3, 5.

Доксорубицин 15 мг/м² в/в за 30 мин, дни 1, 3, 5.

Циклофосфамид 300 мг/м² в/в за 30 мин, дни 1–7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 2000 мл/м², дни 1–7;
- уромитексан 60 мг/м² × 3 раза в/в струйно 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–7;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

Винкристин 0,025 мг/кг/сут в/в струйно, дни 1, 3, 5.

Доксорубицин 0,5 мг/кг/сут в/в за 30 мин, дни 1, 3 и 5.

Циклофосфамид 10 мг/кг /сут в/в за 30 мин, дни 1–7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 50 мл/кг /сут, дни 1–7;
- уромитексан 2 мг/кг/сут 3 раза в/в струйно 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–7;
- антиэметики в возрастных дозировках.

Интервал между курсами составляет 21 день. Максимальное число курсов терапии составляет 4. В случае отсутствия контроля над опухолевым процессом после проведения 4 курсов по схеме N4 пациент переводится на более интенсивную программу терапии, изначально разработанную для больных группы промежуточного риска (курсы N5, N6). Необходимо подчеркнуть, что до перевода пациента на более интенсивную терапию рекомендовано выполнение повторной биопсии или удаление опухоли с повторной оценкой молекулярно-генетических маркеров, а также степени выраженности лекарственного патоморфоза и дифференцировки опухолевых клеток.

Пациенты с нейробластомой 1–3-й стадий с наличием инициальных жизнеугрожающих симптомов

В группе пациентов с 1–3-й стадиями заболевания с наличием инициальных ЖУС показания к проведению адъювантной ПХТ после инициального хирургического вмешательства оцениваются в зависимости от эффективности операции в контроле над ЖУС. В случае, если ЖУС были купированы хирургическим вмешательством, проведение ПХТ не показано. При сохранении ЖУС проводится адъювантная ПХТ по схеме N4 с оценкой ответа и степени выраженности ЖУС после каждого курса. Терапия завершается, как только отмечается купирование ЖУС.

В случае выявления рецидива у пациентов с 1-й стадией заболевания объем последующего лечения определяется исходя из локализации опухоли, наличия ЖУС и оценки факторов риска при визуализации. Терапия включает хирургическое лечение и/или ПХТ.

В случае трансформации в 4-ю стадию объем терапии зависит от возраста пациента. В случае констатации трансформации в 4-ю стадию у пациентов в возрасте младше 1 года рекомендовано проведение интенсивной ПХТ в рамках рекомендаций для больных группы промежуточного риска, у пациентов в возрасте старше 1 года – терапия по протоколу лечения больных группы высокого риска.

Пациенты с нейробластомой 4S стадии

В группе больных с нейробластомой 4S стадии общая концепция лечения соответствует таковой у пациентов с 1–3-й стадиями. Основным принципом, положенным в основу концепции лечения, является максимальная деэскалация терапии. Следует отметить, что важным свойством опухоли при нейробластоме 4S стадии является способность к прогрессии с последующим развитием спонтанной регрессии. При этом

прогрессия может быть обусловлена как увеличением размеров первичного очага/очагов, так и количества и размеров метастатических очагов, преимущественно в печени, с развитием массивной гепатомегалии. Рост первичной опухоли, увеличение поражения печени или кожных метастазов без клинического ухудшения не требует проведения специального лечения. Показанием к проведению ПХТ по схеме N4 является развитие клинически значимых ЖУС. Терапия проводится до момента констатации индукции регресса опухоли и купирования ЖУС. Оценка ответа на проводимую терапию осуществляется после каждого курса ПХТ. Максимальное число курсов терапии 4.

В случае прогрессирования степени тяжести ЖУС на фоне нарастания органомегалии (массивная гепатомегалия) рассматриваются дополнительные терапевтические опции, включающие наложение хирургической декомпрессионной лапаростомы или проведение дистанционной лучевой терапии на область печени (суммарная очаговая доза 4,5–6 Гр).

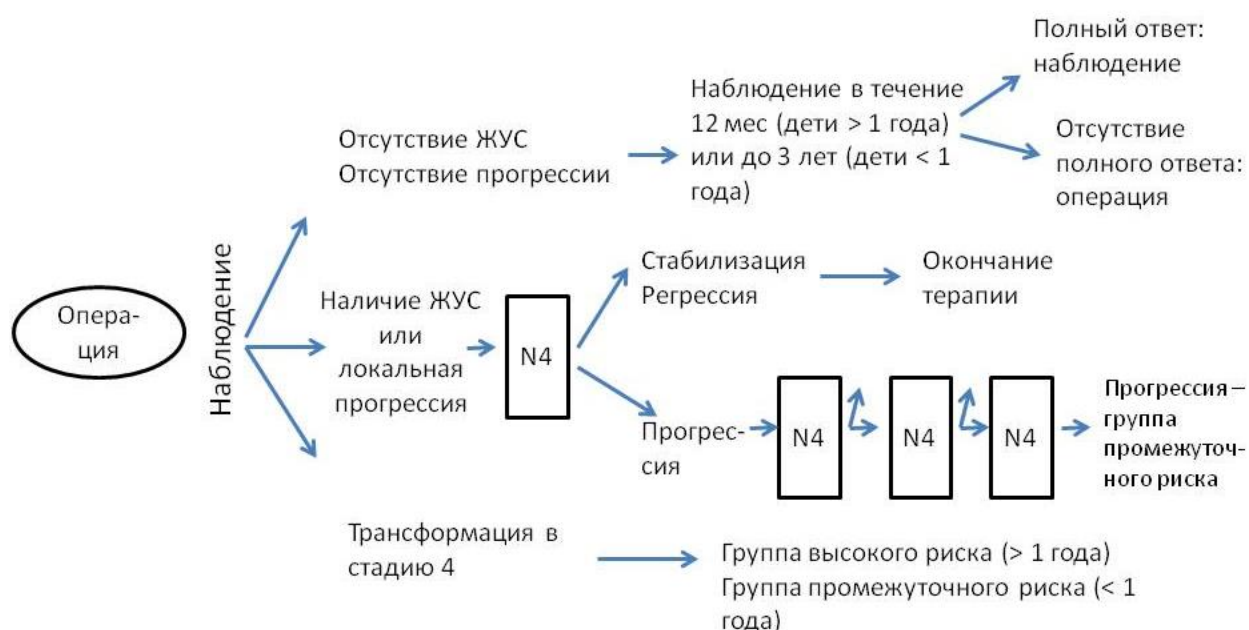


Рис. 1. Схема терапии пациентов группы наблюдения

Мониторинг пациентов группы наблюдения после операции

Через 3 мес после операции каждый пациент группы наблюдения независимо от статуса остаточной опухоли должен пройти полное обследование, которое будет являться основным при последующем наблюдении. Если в процессе наблюдения будет выявлен

рецидив или прогрессия, результаты могут быть сопоставлены с послеоперационным статусом.

Послеоперационное стадирование включает:

- клиническое обследование;
- опухолевые маркеры;
- МРТ/КТ пораженной анатомической области;
- ^{123}I -МЙБГ-сцинтиграфию (если отмечено накопление до операции).

Пациенты группы наблюдения не получают химиотерапию, поэтому включаются в катamnестическое наблюдение после операции.

Если проводятся курсы химиотерапии по схеме N4, для контроля симптомов требуется проведение клинического обследования, УЗИ, ЭКГ/ЭхоКГ перед каждым циклом и определение опухолевых маркеров. КТ/МРТ и МЙБГ-сцинтиграфия должны быть повторены после последнего курса N4 либо ранее, если необходимо.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

3.2. Терапия нейробластомы группы промежуточного риска

Критерии включения пациентов в группу промежуточного риска приведены в табл. 4 [8,9,15].

Таблица 4. Критерии включения пациентов в группу промежуточного риска

Группа риска	Критерии
Группа промежуточного риска	- Стадия 2/3; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - наличие аберрации 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 3; - возраст 2–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	- Стадия 4; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>

Протокол лечения пациентов группы промежуточного риска

После проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается топография опухоли и ее взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами). Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). Если предполагаемый риск осложнений является высоким, то допустимо проведение только биопсии.

После проведения инициального хирургического вмешательства и выполнения гистологического исследования операционного материала окончательно верифицируется стадия заболевания по системе INSS.

В случае наличия симптомов эпидуральной компрессии на момент постановки диагноза рекомендовано незамедлительное начало ПХТ в целях минимизации возможных осложнений хирургической декомпрессии спинного мозга в данной группе больных.

Полихимиотерапия

Всем пациентам в возрасте 6 месяцев и старше на момент постановки диагноза проводится интенсивная индукционная ПХТ, включающая проведение курсов по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме. Суммарно предусмотрено проведение 6 курсов терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса.

Критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Если эти критерии не были достигнуты, начало курса ПХТ откладывается. Если задержка превышает 7 дней или имеет место течение инфекционного эпизода $\geq$ III степени тяжести, дозы препаратов в последующем цикле модифицируются.

Пациентам в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза проводится терапия с использованием курсов схемы N4 вместо N5 и N6. Как только пациенту исполняется 6 месяцев, оставшиеся циклы проводятся по схемам N5 и N6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии. В случае проведения курсов схем N4, N5 и N6 кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 180 мг/м^2 в целях уменьшения риска отсроченной кардиотоксичности.

Курс N5

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в капельно за 1 ч, день 1.

Цисплатин 40 мг/м^2 в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Этопозид 100 мг/м^2 в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м^2 , дни 1–6;
- маннитол 40 мг/м^2 каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела $< 10 \text{ кг}$):

Винкристин $0,05 \text{ мг/кг}$ в/в капельно за 1 ч, день 1.

Цисплатин $1,3 \text{ мг/кг}$ в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Этопозид $4,2 \text{ мг/кг}$ в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м^2 , дни 1–6;
- маннитол 40 мг/м^2 каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
- антиэметики.

Курс N6

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в капельно за 1 ч, дни 1, 8.

Дакарбазин 200 мг/м^2 в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.

Ифосфамид 1500 мг/м^2 в/в капельно 22-часовой инфузией, дни 1–5.

Доксорубицин 30 мг/м^2 в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м^2 , дни 1–8;
- уромитексан 900 мг/м^2 в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела $< 10 \text{ кг}$):

Винкристин 0,5 мг/кг в/в капельно за 1 час, дни 1, 8.

Дакарбазин 6,7 мг/кг в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.

Ифосфамид 50 мг/кг в/в капельно 22-часовой инфузией, дни 1–5.

Доксорубицин 1 мг/кг в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–8;
- уромитексан 30 мг/кг в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
- антиэметики.

Курс N7

Циклофосфамид 150 мг/м² в/в 1-часовой инфузией или *per os*, дни 1–8.

Сопроводительная терапия:

- уромитексан 30 мг/м² × 3 раза в/в струйно или *per os* в 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–8;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

Циклофосфамид 5 мг/кг в/в 1-часовой инфузией или *per os*, дни 1–8.

Сопроводительная терапия:

- уромитексан 1 мг/кг × 3 раза в/в струйно или *per os* в 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–8;
- антиэметики.

После проведения этапа индукционной терапии, включающего 6 курсов интенсивной ПХТ и, как правило, отсроченное хирургическое вмешательство, осуществляется комплексное обследование для оценки ответа на лечение. В случае отсутствия данных за прогрессирование заболевания следующим этапом предусмотрено проведение 4 курсов терапии по схеме N7 с использованием циклофосфамида. Интервал между курсами составляет 21 день от первого дня предыдущего курса.

Дифференцировочная терапия

После проведения 4 курсов по схеме N7 следующим этапом лечения является проведение дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой, которую начинают через 21 день от начала последнего курса схемы N7. 13-цис-ретиноевая кислота назначается в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным

перерывом, затем начинается следующий цикл. После 6 циклов терапии предусмотрен 3-месячный перерыв с последующим проведением еще 3 курсов терапии 13-цис-ретиноевой кислотой в прежнем режиме.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, как правило, является отсроченным (операция second-look). Проведение предшествующей ПХТ направлено на сокращение размеров первичной опухоли в целях увеличения частоты макроскопически полного ее удаления, уменьшения рисков развития хирургических осложнений и снижения риска интраоперационного разрыва. Отсроченное хирургическое вмешательств рекомендовано выполнять после 4-го или 6-го курса индукционной ПХТ. Объем хирургического вмешательства определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается взаимосвязь опухоли с жизненно важными структурами. Риск операции должен быть сбалансирован с пользой от радикального удаления первичной опухоли. Микроскопически радикальное удаление опухоли не требуется. Наличие микроскопически и даже макроскопически остаточной опухоли является приемлемым.

Поскольку выполнение хирургического вмешательства после курса лучевой терапии может быть затруднено развитием постлучевого фиброза, попытка резекции опухоли планируется перед проведением лучевой терапии. Необходимо отметить, что поскольку разрыв опухоли менее вероятен после проведения химиотерапии, нарушение целостности опухоли во время операции second-look является приемлемым и может способствовать полной резекции.

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия рекомендована пациентам с метаболически активной остаточной опухолью после 6 курсов индукционной химиотерапии и хирургического вмешательства, перед этапом поддерживающей терапии. Метаболически активная остаточная опухоль определяется как:

- остаточная опухоль, накапливающая радиофармпрепарат при проведении сцинтиграфии с МЙБГ (при условии инициально МЙБГ-позитивной опухоли);

- однозначное накопление контраста при проведении МРТ (только для опухолей, которые были полностью негативны при проведении инициальной скintiграфии с МЙБГ).

Остаточная метаболически неактивная опухоль в отсутствие признаков прогрессирования по данным КТ, МРТ или УЗИ не требует проведения лучевой терапии. Проведение лучевой терапии рекомендовано во время поддерживающего лечения (курсы схемы N7). Лучевая терапия должна быть завершена минимум за 1 нед до начала дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой во избежание возможных негативных взаимодействий между ними.

Проведение МЙБГ-терапии у пациентов группы промежуточного риска не предусматривается.

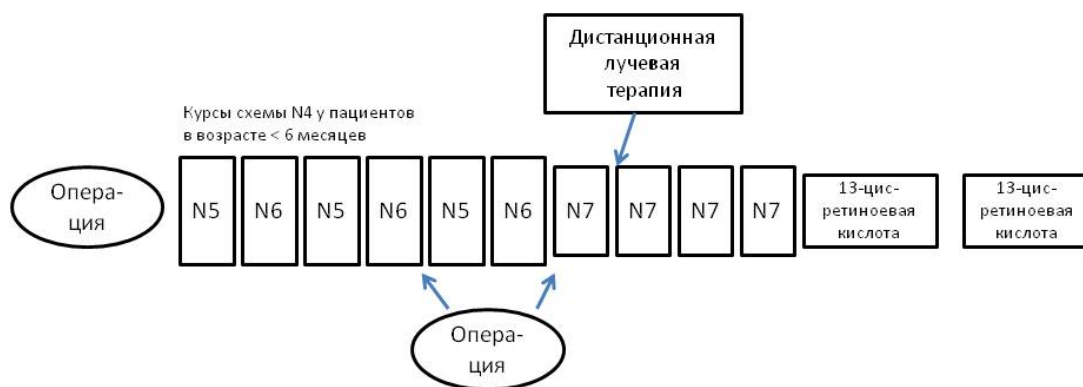


Рис. 2. Схема терапии пациентов группы промежуточного риска

Алгоритм обследования пациентов на фоне проведения программной терапии

У пациентов группы промежуточного риска алгоритм обследования включает:

- оценку уровня НСЕ (после каждого курса индукционной, поддерживающей терапии и терапии 13-цис-ретиноевой кислотой);
- УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, после 2-го и 4-го курсов поддерживающей терапии и далее 1 раз в 6 нед на фоне терапии 13-цис-ретиноевой кислотой;
- КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2-го, 4-го и 6-го курсов индукционной терапии, далее после 6-го и 9-го курсов терапии 13-цис-ретиноевой кислотой;
- скintiграфию с МЙБГ после 6 курсов индукционной терапии, после поддерживающей терапии и после окончания терапии;

- оценку миелограммы (у пациентов в возрасте младше 1 года при 4-й стадии заболевания с поражением костного мозга) после 2-го (у всех пациентов), 4-го (в случае отсутствия санации после 2-го курса), 6-го курсов и перед завершением терапии.

Мониторинг побочных эффектов химиопрепаратов включает в себя оценку клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови перед каждым курсом терапии. Перед курсами, содержащими доксорубин, выполняется ЭхоКГ. Перед курсами с цисплатином проводится оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (Schwartz G.J., 1987). С учетом возможности повреждения почечных канальцев у пациентов, получающих ифосфамид, до введения препарата проводился мониторинг тубулярных нарушений, основанный на оценке фракционированной реабсорбции фосфатов. Перед проведением курсов терапии 13-цис-ретиноевой кислотой оценивается уровень сывороточного кальция и триглицеридов. После этапа индукционной терапии осуществлялась оценка слуха с помощью технологии вызванных слуховых потенциалов или аудиометрии (приложение).

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

3.3. Терапия нейробластомы группы высокого риска

Критерии включения пациентов в группу высокого риска приведены в табл. 5 [8,9,15].

Таблица 5. Критерии включения пациентов в группу высокого риска

Группа риска	Критерии
Группа высокого риска	- Стадия 4; - возраст 1–18 год
	Амплификации гена <i>MYCN</i> не зависимо от стадии заболевания и возраста (0–18 год)

Протокол лечения пациентов группы высокого риска

После проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается топография опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами (магистральными сосудами,

паренхиматозными органами). Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). У пациентов с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, укладывающихся в критерии 4-й стадии по системе INSS, предпочтительнее выполнение только биопсии опухоли в целях максимально раннего начала системной ПХТ.

Полихимиотерапия

Всем пациентам в возрасте 6 месяцев и старше на момент постановки диагноза проводится интенсивная индукционная ПХТ, включающая проведение курсов по схемам N5(винкристин, цисплатин, этопозид) и N6 (винкристин, ифосфамид, дакарбазин, доксорубин) в альтернирующем режиме [8,15]. Суммарно предусмотрено проведение 6 курсов терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса.

Критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Если эти критерии не достигнуты, начало курса ПХТ откладывается. Если задержка превышает 7 дней или имеет место течение инфекционного эпизода $\geq$ III степени тяжести, дозы препаратов в последующем цикле модифицируются.

Пациентам в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза проводится терапия с использованием курсов схемы N4 вместо N5 и N6. Как только пациенту исполняется 6 месяцев, оставшиеся циклы проводятся по схемам N5 и N6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии. В случае проведения курсов по схемам N4, N5 и N6 кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 180 мг/м² в целях уменьшения риска отсроченной кардиотоксичности.

Курс N5

Винкристин 1,5 мг/м² в/в капельно за 1 ч, день 1.

Цисплатин 40 мг/м² в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Этопозид 100 мг/м² в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–6;

- маннитол 40 мг/м² каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

Винкристин 0,05 мг/кг в/в капельно за 1 ч, день 1.

Цисплатин 1,3 мг/кг в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Этопозид 4,2 мг/кг в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–6;
- маннитол 40 мг/м² каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
- антиэметики.

Курс №6

Винкристин 1,5 мг/м² в/в капельно за 1 ч, дни 1, 8.

Дакарбазин 200 мг/м² в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.

Ифосфамид 1500 мг/м² в/в капельно 22-часовой инфузией, дни 1–5.

Доксорубин 30 мг/м² в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–8;
- уромитексан 900 мг/м² в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
- антиэметики.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

Винкристин 0,5 мг/кг в/в капельно за 1 час, дни 1, 8.

Дакарбазин 6,7 мг/кг в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.

Ифосфамид 50 мг/кг в/в капельно 22-часовой инфузией, дни 1–5.

Доксорубин 1 мг/кг в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–8;
- уромитексан 30 мг/кг в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
- антиэметики.

Мобилизацию и аферез периферических стволовых клеток выполняют после 3-го или 5-го курса терапии в случае подтверждения санации костного мозга по данным миелограммы.

После проведения этапа индукционной терапии, включающего 6 курсов интенсивной ПХТ и, как правило, отсроченное хирургическое вмешательство, проводится комплексное обследование для оценки ответа на лечение. В случае отсутствия данных за прогрессирование заболевания следующим этапом предусмотрено проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК.

Высокодозная терапия и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Режимы кондиционирования включают схему карбоплатин/этопозид/мелфалан (режим СЕМ) или схему треосульфат/мелфалан (режим TreoMel). Выбор режима кондиционирования остается на усмотрение клиники, проводящей ауто-ТГСК [18,19,20].

Критерии для проведения ауто-ТГСК:

- общий анализ крови: лейкоциты > 2000/мкл, лимфоциты > 1000/ мкл, тромбоциты > 50 000/мкл;
- ототоксичность ≤ II степени (т. е. уменьшение ≤ 30 Дб на 2 Кгц, требуется аудиометрия);
- креатинин ≤ 150 % от верхней границы нормы, клиренс по эндогенному креатинину ≥ 70 мл/мин × 1,73 м²;
- уровень гепатотоксичности ≤ II степени
- кардиомиопатия ≤ I степени (по данным ЭхоКГ и ЭКГ);
- отсутствие признаков тяжелой инфекции (сепсис, септический шок) в течение 14 дней (афебрилитет, отсутствие очагов инфекции, полная стабилизация состояния);
- наличие центрального венозного катетера систем Certofix, Broviac, Hickman, Port-A-Cath.

Таблица 6. *Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного противоракового союза для учета токсичности*

Побочные явления	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Билирубин	1,25 × вН	1,26–2,5 × вН	2,6–5,0 × вН	5,1–10,0 × вН	> 10,0 × вН

Аминотрансферазы (АСТ, АЛТ)	$< 1,25 \times \text{вН}$	$1,26-2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-10,0 \times \text{вН}$	$> 10,0 \times \text{вН}$
Щелочная фосфатаза	$< 1,25 \times \text{вН}$	$1,26-2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-10,0 \times \text{вН}$	$> 10,0 \times \text{вН}$

Примечание. *вН* – верхняя граница нормы.

Таблица 7. Критерии токсичности по шкале Национального института рака США

Вид	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Щелочная фосфатаза	ВПН	$< 2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-20,0 \times \text{вН}$	$> 20,0 \times \text{вН}$
АЛТ	ВПН	$< 2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-20,0 \times \text{вН}$	$> 20,0 \times \text{вН}$
АСТ	ВПН	$< 2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-20,0 \times \text{вН}$	$> 20,0 \times \text{вН}$
Билирубин	ВПН	–	$< 1,5 \times \text{вН}$	$1,5-3,0 \times \text{вН}$	$> 3,0 \times \text{вН}$
ЛДГ	ВПН	$< 2,5 \times \text{вН}$	$2,6-5,0 \times \text{вН}$	$5,1-20,0 \times \text{вН}$	$> 20,0 \times \text{вН}$
Клиника	Нет	–	$>$	Прекома	Печеночная кома
Другое	Нет	Слабые	Умеренные	Сильные	Угрожающие жизни

Примечание. ВПН – в пределах нормы; *вН* – верхняя граница нормы.

Необходимо:

- выполнить мобилизацию, забор и CD34-селекцию $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ (см. соответствующий протокол);
- подготовить пациента;
- подготовить бокс;
- подготовить сопровождающего (родители ребенка или другое лицо, на которое родителями оформлена нотариально заверенная доверенность, с наличием информированного согласия).

Кондиционирование:

1. Режим мелфалан + треосульфан (TreoMel):

а) мелфалан 140 мг/м²/курс:

- режим введения: 140 мг/м^2 , день -2 ;
- разводится прилагаемым растворителем (строго!!!), затем до 50 мл 0,9 % раствором хлорида натрия;
- вводится за 1 ч;
- разводить непосредственно перед введением;

б) треосульфан $42 \text{ г/м}^2/\text{курс}$:

- режим введения: $14 \text{ г/м}^2/\text{день}$, дни $-5, -4, -3$;
- разводится водой для инъекций (строго!!!) из расчета 1 г/20 мл ;
- вводится на СТОП-инфузии за 2 ч;
- разводить непосредственно перед введением.

2. Режим карбоплатин + этопозид + мелфалан (СЕМ):

а) мелфалан $180 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$:

- режим введения: 45 мг/м^2 , дни $-8, -7, -6, -5$;
- разводится прилагаемым растворителем (строго!!!), затем до 50 мл 0,9 % раствором хлорида натрия;
- вводится за 30 мин;
- разводить непосредственно перед введением;

б) этопозид 40 мг/кг/курс :

- режим введения: 40 мг/кг , день -4 ;
- разводится непосредственно перед введением;
- вводится на СТОП-инфузии за 4 ч;

в) карбоплатин $1500 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$:

- режим введения: $500 \text{ мг/м}^2/\text{день}$; дни $-4, -3, -2$;
- вводить за 1 ч.

3. Деконтаминация не проводится (!!!).

4. Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия.

Антимикробная профилактика до восстановления $\text{CD3+CD4}^+ > 400/\text{мкл}$:

- дифлюкан 5 мг/кг/сут внутривенно капельно за 1 ч, на СТОП-инфузии за 1 введение или перорально в зависимости от состояния пациента с -4 -го дня;
- при пневмоцистной пневмонии с $+21$ -го дня от ТГСК – бисептол 5 мг/кг в пересчете на триметоприм;
- зовиракс 750 мг/м^2 в стандартном разведении внутривенно капельно за 3 введения на СТОП-инфузии до достижения $\text{CD34}^+ > 400/\text{мкл}$ с $+1$ -го дня;

- при развитии лихорадки антибактериальная терапия назначается в стандартном дозовом режиме для пациентов группы высокого риска с агранулоцитозом.

5. *Сопроводительная терапия:*

- инфузионная терапия 3000 мл/м² + раствор соды 5 % на все время кондиционирования из расчета 40 мл соды на каждые 500 мл (например, если инфузионная терапия 1000 мл/сут, то раствора соды 5 % должно быть 80 мл/сут);
- гепарин 100 Ед/кг/сут до +21-го дня в продленной инфузии;
- аллопуринол 20 мг/кг/сут за 4 введения до –2-го дня;
- антиэметики:
 - гранисетрон (китрил) – 20 мкг/кг 2 раза в сутки;
 - ондансетрон (зофран) – 0,45 мг/кг/сут за 1 или 2 введения;
 - метоклопрамида гидрохлорида моногидрат (церукал) – 0,1 мл на 1 год жизни внутривенно струйно медленно (по необходимости);
 - эменд назначается на время введения треоосульфана за 30 мин до основного антиэметика.

Объем антиэметической терапии: в качестве основного антиэметика и при отсутствии у пациента данных за высокий эметогенный потенциал в анамнезе достаточно применения монотерапии гранисетроном или ондансетроном.

6. *Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор*

С +5-го дня 5 мкг/кг внутривенно струйно до уровня гранулоцитов 5000/мкл и более (строго!!!).

7. *Лабораторный контроль (плановый):*

- 1) кислотно-щелочного состояния 1 раз/сут ежедневно с –6-го дня;
- 2) общий и биохимический анализы крови: 1-й день, далее +3-й, +5-й, +7-й, +10-й дни и по необходимости;
- 3) с +1-го дня 1 раз в неделю брать кровь для определения CMV, EBV методом полимеразной цепной реакции.

8. *Критерии приживления трансплантата:*

- гранулоциты > 500/мкл;
- лейкоциты > 1000/мкл;

тромбоциты > 30/мкл при условии отсутствия трансфузий тромбоконцентрата в течении 3 сут.

Дифференцировочная терапия

После приживления трансплантата на +30-е сутки после процедуры миелоинфузии планируется начало дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой, которую назначают в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, затем начинается следующий цикл. После 6 циклов терапии предусмотрен 3-месячный перерыв с последующим проведением еще 3 курсов терапии 13-цис-ретиноевой кислотой в прежнем режиме [8,15,19,21].

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, как правило, является отсроченным (операция second-look). Проведение предшествующей ПХТ направлено на сокращение размеров первичной опухоли в целях увеличения частоты макроскопически полного ее удаления, уменьшения рисков развития хирургических осложнений и интраоперационного разрыва опухоли. Отсроченное хирургическое вмешательств рекомендовано выполнять после 4-го или 6-го курса индукционной ПХТ. Объем хирургического вмешательства определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается топография первичной опухоли и ее взаимосвязь с окружающими структурами, включая магистральные сосуды и паренхиматозные органы. Риск операции должен быть сбалансирован с пользой от радикального удаления первичной опухоли. Микроскопически радикальное удаление опухоли не требуется. Наличие микроскопически и даже макроскопически остаточной опухоли является приемлемым. Необходимо отметить, что поскольку разрыв опухоли менее вероятен после проведения химиотерапии, нарушение целостности опухоли во время операции second-look является приемлемым и может способствовать полной резекции.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия рекомендована пациентам с метаболически активной остаточной опухолью после 6 курсов индукционной химиотерапии и хирургического вмешательства перед этапом ауто-ТГСК [22]. Метаболически активная остаточная опухоль определяется как:

- остаточная опухоль, накапливающая радиофармпрепарат при проведении скинтиграфии с МЙБГ (при условии инициально МЙБГ-позитивной опухоли);
- однозначное накопление контраста при проведении МРТ (только для опухолей, которые были полностью негативны при проведении инициальной скинтиграфии с МЙБГ).

Остаточная метаболически неактивная опухоль в отсутствие признаков прогрессирования по данным КТ, МРТ или УЗИ не требует проведения лучевой терапии. Проведение лучевой терапии рекомендовано после проведения ауто-ТГСК и достижения приживления трансплантата. С учетом необходимости начала терапии 13-цис-ретиноевой кислотой на +30-е сутки после ауто-ТГСК и возможности усиления лучевых реакций на фоне одновременного проведения лучевой терапии и приема 13-цис-ретиноевой кислоты лучевая терапия проводится после первого курса дифференцировочной терапии. Минимальный интервал от момента приема 13-цис-ретиноевой кислоты до начала лучевой терапии составляет 7 дней. Дифференцировочная терапия возобновляется через 7–10 дней после завершения курса лучевой терапии.

¹³¹I-МЙБГ-терапия

Показанием к проведению ¹³¹I-МЙБГ-терапии является сохранение метаболически активной остаточной опухоли и/или метаболически активных метастазов по данным скинтиграфии с МЙБГ после этапа индукционной терапии и хирургического вмешательства [15,23,24]. ¹³¹I-МЙБГ-терапия проводится после индукционной терапии до начала высокодозной ПХТ. Доза препарата составляет 12 мКи/кг. Терапия проводится с условиях ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (зав. отделением – д.м.н. Д.К.Фомин).

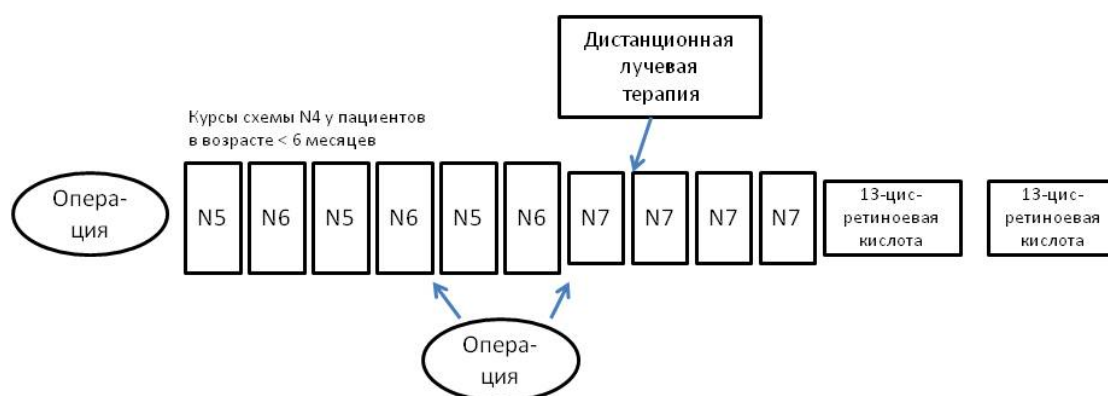


Рис. 3. Схема терапии пациентов группы высокого риска

Алгоритм обследования пациентов, на фоне проведения программной терапии

У пациентов группы высокого риска алгоритм обследования включает:

- оценку уровня НСЕ после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и каждого курса терапии 13-цис-ретиноевой кислотой;
- УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и далее 1 раз в 6 нед на фоне терапии 13-цис-ретиноевой кислотой;
- КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2-го, 4-го, 6-го курсов индукционной терапии, далее через 3, 6, 9 мес от момента ауто-ТГСК;
- сцинтиграфия с МЙБГ после 4-го и 6-го курсов индукционной терапии, через 3 мес после ауто-ТГСК (в случае сохранения патологического накопления при предшествующем исследовании), далее каждые 6 мес до нормализации, перед завершением терапии;
- оценка миелограммы (у пациентов с поражением костного мозга) после 2-го курса (у всех пациентов) в случае отсутствия санации после 2 курсов, после каждого последующего курса терапии до констатации санации, после 6-го курса терапии (у всех пациентов), через 3 мес после ауто-ТГСК (в случае отсутствия санации до ТГСК) и перед завершением терапии.

Мониторинг побочных эффектов химиопрепаратов включает в себя оценку клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови перед каждым курсом терапии. Перед курсами, содержащими доксорубин, выполняется ЭхоКГ. Перед курсами с цисплатином проводится оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (Schwartz G.J., 1987). С учетом возможности повреждения почечных канальцев у пациентов, получающих ифосфамид, до введения препарата проводили мониторинг тубулярных нарушений, основанный на оценке фракционированной реабсорбции фосфатов. Перед проведением курсов терапии 13-цис-ретиноевой кислотой оценивается уровень сывороточного кальция и триглицеридов. После этапа индукционной терапии осуществлялась оценка слуха с помощью технологии вызванных слуховых потенциалов или аудиометрии (приложение).

3.4. Критерии оценки ответа на терапию

Для анализа эффективности проводимой терапии используются международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой (Brodeur G.M., 1993). В рамках данных критериев выделяются следующие варианты ответа: полный ответ,

очень хороший частичный ответ, частичный ответ, смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование (табл. 8).

Таблица 8. Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой

Ответ	Первичная опухоль	Метастатические очаги
Полный ответ (Complete Response)	Нет опухоли	- Метастазы отсутствуют; - нормальный уровень катехоламинов
Очень хороший частичный ответ (Very Good Partial Response)	Уменьшение на 90–99 %	- Метастазы отсутствуют; - нормальный уровень катехоламинов; - возможны остаточные изменения при скинтиграфии с технецием
Частичный ответ (Partial Response)	Уменьшение > 50 %	Уменьшение всех доступных измерению очагов > 50 %. Кости и костный мозг: - уменьшение числа позитивных очагов > 50 %; - не более 1 точки костного мозга с опухолевыми клетками (если это представляет собой уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза)
Смешанный ответ (Mixed Response)	- Отсутствие новых опухолевых очагов; - уменьшение любых доступных измерению очагов > 50 % (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов < 50 %; - увеличение любого из существовавших очагов < 25 %	
Стабилизация (No Response)	- Отсутствие новых очагов; - уменьшение очагов < 50 %; - увеличение любого из существовавших очагов < 25 %	
Прогрессирование (Progressive Disease)	- Появление любого нового опухолевого очага; - увеличение любого доступного измерению очага > 25 %;	

	- ранее не пораженный костный мозг содержит опухолевые клетки
--	---

4. Реабилитация

Объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (полихимиотерапия, хирургия, лучевая терапия, высокодозная полихимиотерапия и ауто-ТГСК и др.), сопутствующей патологии как обусловленной НБ (эпидуральная компрессия, синдром опсиклонус-миоклонус и др.), так состояниями не связанными с опухолью (врожденный порок сердца и др.).

Начало реабилитационных мероприятий зависит от стадии, группы риска, и начинается на этапах проведения первичной полихимиотерапии и продолжается после ее окончания на всех этапах динамического наблюдения.

Реабилитационные мероприятия проходят под контролем детского онколога, медицинского учреждения, где больной получал все основные этапы терапии.

Реабилитация делится на медицинскую, психологическую, социальную и др.

В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, психологи и врачи разных специальностей (реабилитологи, неврологи, эндокринологи, кардиологи, ортопеды и т.д.).

Реабилитация проводится в региональных центрах на базе поликлиник и в специализированных лечебно-реабилитационных центрах.

Кратность реабилитации 2-3 раза в год и может быть увеличена в зависимости от психо-соматического статуса пациента.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Алгоритм обследования пациентов после окончания специального лечения

Объем обследования перед завершением специального лечения для оценки статуса опухоли различается в зависимости от группы риска.

У пациентов группы наблюдения через 3 мес от операции или окончания ПХТ проводилось контрольное обследование, включающее оценку уровня онкомаркеров, УЗИ пораженной области, КТ/МРТ пораженной анатомической области, сцинтиграфию с МЙБГ (при инициально МЙБГ-позитивных опухолях) (табл. 9, 10). В целях минимизации лучевой нагрузки предпочтительным являлось выполнение МРТ. Последующий алгоритм

наблюдения различался в зависимости от наличия или отсутствия остаточной опухоли (приложение).

Таблица 9. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов с нейробластомой группы наблюдения без остаточной опухоли после операции (за исключением пациентов с 4S стадией)*

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Метаболиты катехоламинов мочи (ГБК, ВМК, дофамин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Общий анализ крови	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня ЛДГ)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Онкомаркеры (НСЕ, ферритин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
УЗИ органов брюшной полости/ рентгенография органов грудной клетки*	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
МРТ	1 раз в 6 мес	Только при наличии изменений при проведении	

	УЗИ/рентгенографии
Сцинтиграфия с МЙБГ	При наличие изменений при проведении других визуализационных методов обследования

Примечание. * – начальной точкой отсчета представленных схем диспансерного наблюдения является проведенное обследование через 3 мес после операции.

Таблица 10. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов с нейробластомой группы наблюдения с наличием остаточной опухоли после операции (за исключением пациентов с 4S стадией)*

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Метаболиты катехоламинов мочи (ГБК, ВМК, норадреналин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Общий анализ крови	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня ЛДГ)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Онкомаркеры (НСЕ, ферритин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес

УЗИ органов брюшной полости/ рентгенография органов грудной клетки в зависимости от локализации опухоли	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
МРТ**	Каждые 3 мес	Каждые 12 мес	При наличии изменений при проведении УЗИ/рентгенографии
Сцинтиграфия с МЙБГ	Каждые 6 мес до нормализации, далее при наличии изменений при проведении других визуализационных методов обследования		
ЭхоКГ (пациенты, получавшие доксорубицин)	1 раз в год		
Консультации невролога	Для пациентов с интраспинальным распространением кратность осмотра определяется неврологом в зависимости от степени выраженности неврологических нарушений		
Консультация узких специалистов (для пациентов, получавших химиотерапию)	Ежегодно		

Примечание. * – начальной точкой отсчета представленных схем диспансерного наблюдения является проведенное обследование через 3 мес после операции; ** – возможно более частое проведение исследования при наличии остаточной опухоли с интраспинальным/интраформинальным распространением.

У пациентов группы промежуточного риска 1 раз в 3 мес проводят оценку уровня онкомаркеров, УЗИ пораженной области, КТ/МРТ вовлеченной анатомической области (табл. 11). Сцинтиграфия с МЙБГ проводилась только пациентам с сохраняющимся патологическим накоплением радиофармпрепарата 1 раз в 6 мес до нормализации или при подозрении на рецидив заболевания.

Таблица 11. Диспансерное наблюдение за пациентами группы промежуточного риска

Обследование	1 год	2–5 лет	После 5 лет
Клиническое обследование: катехоламины мочи, УЗИ/рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес
ЛДГ и НСЕ	При заборе крови перед выполнением МРТ или сцинтиграфии		
МРТ**	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес, если предыдущее обследование дало патологический результат	
Сцинтиграфия	Каждые 6 мес до нормализации, затем не рутинно		
Костный мозг из 4 точек	Каждые 6 мес до нормализации, затем не рутинно		
ЭКГ/ЭхоКГ, аудиометрия, почечные тесты, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, массо-ростовые показатели, оценка пубертата	1 раз в год		Каждые 2 года

Примечание. Здесь и в табл. 12: * – для внутригрудных опухолей не применяется УЗИ, поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки; ** – более частое выполнение МРТ допустимо при наличии интраспинальной/итрафораминальной остаточной опухоли.

У пациентов группы высокого риска 1 раз в 3 мес проводят оценку уровня онкомаркеров, УЗИ пораженной области, КТ/МРТ вовлеченной анатомической области (табл. 12). Сцинтиграфия с МЙБГ проводилась только пациентам с сохраняющимся патологическим накоплением радиофармпрепарата 1 раз в 6 мес до нормализации или при подозрении на рецидив заболевания.

Таблица 12. Диспансерное наблюдение за пациентами группы высокого риска

Обследование	1 год	2–5 лет	После 5 лет
Клиническое обследование, катехоламины мочи, УЗИ/рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес
ЛДГ и НСЕ	При заборе крови перед выполнением МРТ или сцинциграфии		
МРТ**	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес, если предыдущее обследование дало патологический результат	
Сцинтиграфия	Каждые 6 мес до нормализации, затем не рутинно		
Костный мозг из 4 точек	Каждые 6 мес до нормализации, затем не рутинно		
ЭКГ/ЭхоКГ, аудиометрия, почечные тесты, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, массо-ростовые показатели, оценка пубертата	1 раз в год		Каждые 2 года

5.2. Определение событий

Под прогрессией заболевания понимают появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага $> 25 \%$; наличие опухолевых клеток в костном мозге в случае, если ранее костный мозг не был поражен.

Под рецидивом заболевания понимают появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее полного ответа по критериям оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой.

Необходимо отметить, что определение событий отличается у пациентов группы наблюдения.

У пациентов группы наблюдения под событиями подразумевались следующие ситуации:

- при стадиях 1–3: появление отдаленных метастазов;
- при стадии 4S: прогрессия поражения костного мозга, при котором количество опухолевых клеток превышало 10% от числа ядросодержащих клеток, и/или появление метастазов в других органах помимо поражения печени и кожи (так называемая трансформация в 4-ю стадию);
- локальная прогрессия первичной опухоли (при стадиях 1–3) или прогрессия органомегалии (при стадии 4S), которые приводили к развитию ЖУС;
- смерть по любой причине;
- развитие второй злокачественной опухоли.

Определение регрессии:

- прогрессия в соответствии с ранее представленными критериями;
- отсутствие изменений: изменения не соответствуют критериям прогрессии, регрессия $< 10 \%$ во всех проекциях;
- минимальная регрессия: регрессия первичной опухоли $\geq 10 \%$ и $< 25 \%$ в одной или нескольких проекциях и $< 10 \%$ при оценке в других проекциях по данным УЗИ, МРТ или КТ (предыдущее исследование должно быть доступно для подтверждения регрессии);
- несомненная регрессия: регрессия $\geq 25 \%$ в одной или нескольких проекциях и $< 25 \%$ при оценке в других проекциях по данным УЗИ, МРТ или КТ;
- полная регрессия: отсутствие остаточной первичной опухоли, определяемой методами визуализации (соответствует определению полного ответа в соответствии с критериями INSS).

6. Организация медицинской помощи

6.1. Критерии оценки качества.

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. 1. Этап диагностики			
1	Выполнен осмотр врачом детским онкологом	3	B
2	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или метастаза нейробластомы	2	A
3	Выполнено цитогенетическое исследование опухоли с оценкой статуса гена <i>MYCN</i> и локуса 1p	2	A
4	Выполнено исследование костного мозга из 4-х точек	2	A
5	Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография с внутривенным контрастированием зоны локализации первичной опухоли	2	A
6	Выполнена радиоизотопная диагностика с ^{123}I -метайодбензилгуанидином	2	A
7	Выполнено МРТ головного мозга и остиосцинтиграфия у пациентов с МЙБГ-негативной опухолью	3	B
8	Выполнена оценка уровня онкомаркеров (НСЭ, ферритин, метаболиты катехоламинов крови и/или мочи, ЛДГ)	2	A
9	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	3	B
2. Этап лечения			

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
10	Выполнен общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса полихимиотерапии	3	B
11	Выполнен анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса полихимиотерапии	3	B
12	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса полихимиотерапии	3	B
13	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	3	B
14	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 – 28 дней от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	3	B
15	Выполнено повторное морфологическое исследование пунктатов костного мозга из четырех точек после одного-двух курсов терапии (при метастатическом поражении костного мозга)	3	B
16	Выполнена повторная радиоизотопная диагностика с ¹²³ йод-метайодбензилгуанидином через 3 месяца у пациентов группы наблюдения, после этапа индукционной терапии у пациентов группы промежуточного и высокого риска	3	B
17	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом перед началом каждого курса полихимиотерапии	3	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
18	Выполнена повторная магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага после честных курсов у пациентов группы промежуточного и высокого риска и после каждого курса у пациентов группы наблюдения	3	B
19	Выполнена ауто-ТГСК пациентам групп высокого риска	3	B
20	Выполнено хирургическое вмешательство пациентам группы промежуточного риска и высокого риска	3	B
21	Выполнена дистанционная лучевая терапия пациентам группы промежуточного риска и высокого риска при сохранении МЙБГ-позитивной остаточной опухоли после этапа индукционной терапии	3	B
22	Выполнена терапия 13-цис-ретиноевой кислотой пациентам группы высокого риска	3	B

Список литературы:

1. Cheung, N.K. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy / Cheung N.K., Dyer M.A. // Nat Rev Cancer. – 2013. – Vol. 13(6). – P. 397–411.
2. Brodeur, G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma / Brodeur G.M. // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol. 3(3). – P. 203–216.
3. Shusterman, S. Neuroblastoma / Shusterman S., George R.E. // In Book: Oncology of Infancy and Childhood. – Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. (eds). – Saunders, 2009. – P. 509–540.
4. Bosse, K.R. Advances in the translational genomics of neuroblastoma: From improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations / Bosse K.R., Maris J.M. // Cancer. – 2016. – Vol. 122(1). – P. 20–33

5. Gurney, J.G. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992 / Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A., Bleyer W.A., Severson R.K., Robison L.L. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 1997. – Vol. 19(5). – P. 428–432.
6. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2015 (1980-2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2015.
7. Brodeur, G.M. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma / Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Berthold F., Castleberry R.P., D'Angio G., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Freeman A.I. // *J Clin Oncol.* – 1988. – Vol. 6(12). – P. 1874–1881
8. Berthold, F. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach / Berthold F., Hero B. // *Drugs.* – 2000. – Vol. 59(6). – P. 1261–1277.
9. Simon, T. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status / Simon T., Spitz R., Faldum A., Hero B., Berthold F. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2004. – Vol. 26(12). – P. 791–796.
10. Berthold, F. Clinical presentation / Berthold F., Simon T. // In Book: *Neuroblastoma.* – Cheung N.K., Cohn S. (eds.). – Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. – P. 63–86.
11. De Bernardi, B. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects / De Bernardi B., Balwiercz W., Bejant J., Cohn S.L., Garrè M.L., Iehara T., Plantaz D., Simon T., Angelini P., Cama A., London W.B., Kramer K., Katzenstein H.M., Tortori-Donati P., Rossi A., D'Angio G.J., Evans A.E. // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 228(1–2). – P. 283–299.
12. Brunklaus, A. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome / Brunklaus A., Pohl K., Zuberi S.M., de Sousa C. // *Arch Dis Child.* – 2012. – Vol. 97(5). – P. 461–463.
13. Gorman, M.P. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonusmyoclonus-ataxia syndrome / Gorman M.P. // *Curr Opin Pediatr.* – 2010. – Vol. 22(6). – P. 745–750.
14. Shimada, H. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group / Shimada H., Umehara S., Monobe Y., Hachitanda Y., Nakagawa A., Goto S., Gerbing R.B., Stram D.O., Lukens J.N., Matthay K.K. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92(9). – P. 2451–2461.
15. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma / Berthold F. (principal investigator) //

http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].

16. Hero, B. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97 / Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., Schwabe D., Schilling F.H., Benz-Bohm G., Berthold F. // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26(9). – P. 1504–1510.
17. Simon, T. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial / Simon T., Hero B., Benz-Bohm G., von Schweinitz D., Berthold F. // Pediatr Blood Cancer. – 2008. – Vol. 50(5). – P. 965–969.
18. Berthold, F. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial / Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Schrappe M., Simon T., Hero B. // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6(9). – P. 649–658.
19. Matthay, K.K. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group / Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R.B., Reynolds C.P. // N Engl J Med. – 1999. – Vol. 341(16). – P. 1165–1173.
20. R. Khismatullina, M. Maschan, D. Balashov, J. Skvortsova, D. Shasheleva, G. Novichkova, D. Kachanov, E. Skorobogatova, T. Shamanskaya, G. Muftakhova, K. Kirgizov, S. Varvolomeeva, L. Shelikhova, A. Maschan. Retrospective comparison of treosulphan/melphalan versus carboplatin/etoposide/melphalan as preparative regimen for autologous transplantation in pediatric neuroblastoma. 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22 - 25 March 2015. Bone Marrow Transplantation. 2015, Vol. 50, Issue S1. P. S308.
21. Reynolds, C.P. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma / Reynolds C.P., Matthay K.K., Villablanca J.G., Maurer B.J. // Cancer Lett. – 2003. – Vol. 197(1–2). – P. 185–192.
22. Simon, T. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease / Simon T., Hero B., Bongartz R., Schmidt M., Müller R.P., Berthold F. // Strahlenther Onkol. – 2006. – Vol. 182(7). – P. 389–394.
23. Schmidt, M. Is there a benefit of ¹³¹I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial

- NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004 / Schmidt M., Simon T., Hero B., Eschner W., Dietlein M., Sudbrock F., Bongartz R., Berthold F., Schicha H. // Nuklearmedizin. – 2006. – Vol. 45(4). – P. 145–51.
24. Simon, T. I-131-meta-iodobenzylguanidine therapy improves survival in high-risk neuroblastoma patients with mIBG positive residual metastatic disease / Simon T., Schmidt M., Decarolis B., Eggert A., Berthold F., Hero B. // Proceedings of Advances of Neuroblastoma Research Congress. – Cairns, Australia, 2016. – P. 110.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Качанов Денис Юрьевич**, д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, зам. директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева
2. **Шаманская Татьяна Викторовна**, к.м.н., врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева
3. **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., проф., зам. генерального директора ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, директор Института трансляционных технологий ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1.
 1. Врачи-детские онкологи;
 2. Врачи-педиатры;
 3. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 4. Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5)
1	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических, вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение Б. Алгоритм действий врача

