

НЕЙРОБЛАСТОМА

Нозологическая группа: опухоли из клеток симпатической нервной системы

Нозологические единицы: нейробластома
ганглионейробластома
ганглионейрома

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нейробластома – эмбриональная злокачественная опухоль, происходящая из симпатогониев (незрелых клеток-предшественников симпатической нервной системы), самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей. Являясь эмбриональной опухолью, нейробластома в основном встречается в раннем детском возрасте. Примерно 40% случаев заболевания встречается на первом году жизни, с возрастом количество случаев уменьшается. 90% больных младше 6 лет. Нейробластома может возникать в любой анатомической области, где располагается симпатическая нервная система: надпочечники, шейный, грудной и брюшной симпатический отделы, параганглии. Около половины случаев заболевания на момент постановки диагноза имеет признаки метастазирования. Наиболее часто метастазы встречаются в регионарных и отдаленных лимфоузлах, костном мозге, костях, печени и коже, реже – в ЦНС, крайне редко – в легких.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Этиология нейробластом до сих пор неясна. Внешние факторы повидимому играют незначительную роль.
2. Опухоли симпатической нервной системы характеризуются широким спектром дифференцировки. На одном конце этого спектра находятся эмбриональные опухоли из незрелых клеток предшественников, которые возникли пренатально. На другом конце – зрелые ганглионейромы.
3. Эти опухоли имеют уникальные молекулярно-генетические характеристики. Примерно в 40% случаев наблюдается амплификация N-Мус онкогена (цитогенетически проявляется в виде дополнительного генетического материала в форме двойной минуты или запятой, либо гомогенно окрашенных областей) и потеря гетерозиготности в виде делеции 1p (короткого плеча 1-ой хромосомы). Эти изменения коррелируют с плохим прогнозом и, как правило, с продвинутыми стадиями заболевания. Они являются важными прогностическими факторами и используются для определения групп риска. Другой важной цитогенетической находкой является изменение ploидности ДНК в опухолевых клетках. Различают гиперploидию с преимущественно триploидным индексом ДНК, коррелирующую с благоприятным прогнозом и диплоидные либо тетраploидные формы, связанные с неблагоприятными исходами заболевания. Большое клиническое значение в последнее время приобретает

определение экспрессии рецепторов к нейротрофинам (факторам роста вегетативной нервной системы). При этом экспрессия рецептора trk A свидетельствует о высокой вероятности благоприятного исхода, в то время, как высокая экспрессия trk B отчётливо коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

Значение TRK-A и B при нейробластомах

	TRK-A	TRK-B
Клиническая группа	благоприятная	неблагоприятная
Лиганд	NGF	BDNF
Экспрессия лиганда	нет	да
Выживание клеток	Да	Да
Дифференцировка	Да	Нет
Ангиогенез	Ингибирует	Усиливает
Лекарственная резистентность	Ингибирует	Усиливает
Злокачественная трансформация	Ингибирует	усиливает

4. Всё это определяет уникальное биологическое поведение нейробластом проявляющееся в резком различии в выживаемости разных групп больных. Известный американский исследователь нейробластомы свёл все эти характеристики в единую таблицу, разбив больных на клинические подгруппы.

Клинико-генетические подгруппы нейробластомы (Brodeur 2002)

Характеристика	Тип 1	Тип 2А	Тип 2В
НМУС	Норма	Норма	амплификация
ДНК-плоидность	Гипердиплоидия Триплоидия	Диплоидия Тетраплоидия	Диплоидия Тетраплоидия
Делеция 1p	Отсутствует	Вариабельна	присутствует
17q - gain	Редко	Часто	Часто
Trk-A экспрессия	Высокая	Различная	Низкая или отсутствует
Возраст	< 1 года	> 1 года	1 - 5 лет
Стадия	1, 2, 4S	3, 4	3, 4
3-х летняя EFS	95%	25-50%	<20%

У детей до 15 лет заболеваемость 9 : 1 000 000

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Симптомы определяются расположением первичной опухоли или ее метастазов. Внутригрудная опухоль может вызывать дыхательную недостаточность, опухоль в брюшной полости – нарушение мочеиспускания, в тяжелых случаях приводя к гидронефрозу. При расположении в симпатических стволах опухоль часто прорастает через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал и вследствие компрессии спинного мозга вызывает неврологическую симптоматику вплоть до параплегии. В 15-20% случаев нейробластомы, расположенной в области шеи, отмечается синдром Горнера.

У пациентов с метастатической нейробластомой часто отмечается болевой синдром, ухудшение общего состояния, лихорадка, бледность. Ретробульбарная инфильтрация служит причиной характерных периорбитальных экхимозов (гематомы в виде очков). Дифференциальный диагноз проводится прежде всего с другими эмбриональными опухолями детского возраста (проблема дифференциальной диагностики опухолей, состоящих из "мелких голубых круглых клеток"), а именно с примитивными рабдомиосаркомами, саркомой Юинга, лимфобластными лимфомами, с острыми лейкозами (в случаях метастатического поражения костного мозга), также в зависимости от локализации с нефробластомами и опухолями ЦНС.

Необычные презентации нейробластомы

- ⇒ хроническая диарея
- ⇒ опсомиоклонус (симптом танцующих глаз)
- ⇒ задержка роста и развития
- ⇒ синдром Кушинга
- ⇒ псевдомышечная дистрофия
- ⇒ синдром Горнера
- ⇒ синдром верхней полой вены
- ⇒ гидроцефалия (вовлечение мозговых оболочек, кавернозных синусов)
- ⇒ слепота
- ⇒ подкожные узлы
- ⇒ лейкоэмические реакции
- ⇒ гетерохромия

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика:

Опухолевыми маркерами нейробластомы являются метаболиты катехоламинов (гомованильная и ванилминдальная кислоты) в сыворотке крови и моче (более чувствительный метод) и NSE (нейронспецифическая энолаза). Повышение уровней ЛДГ, ферритина а также тромбоцитопения - неспецифичны, но используются как параметр для оценки риска.

Исследование костного мозга:

Для исключения метастазирования в костный мозг производится костномозговая пункция из 4 точек с морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями или ПЦР в реальном времени. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! Необходимо готовить не менее 7-10-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 3 из них оставлять неокрашенными в архиве. В некоторых случаях вследствие выраженной бластной гиперплазии получение костного мозга затруднено, либо очень быстро образуются сгустки. В таких случаях целесообразна предварительная промывка пункционной иглы раствором антикоагулянта, например, гепарина. Необходимо следить за тем, чтобы мазки не получались из сгустков. Необходимо также следить за тем, чтобы мазки КМ не были слишком тонкими, так как большая часть опухолевых клеток будет находится в хвосте и точная их количественная оценка будет затруднена. При поражении костного мозга также проводится молекулярно-генетическое исследование.

Гистологическая диагностика:

Гистологическая классификация проводится согласно системе стадирования Hughes [2] и критериям международной классификации INPC [3]. Для подтверждения диагноза и унификации стадирования необходимо заключение нескольких патологов-референтов. Результаты молекулярно-генетических исследований (например, MYCN, изменения 1p хромосомы) используются для оценки прогноза [4].

Молекулярногенетические исследования метафаз в лейкемических клетках являются также обязательными методами исследования, необходимыми для выявления

амплификации N-туса онкогена, делеции 1p и варианта ploидности ДНК, но должны обязательно сопровождаться анализом ДНК лейкемических клеток как в интерфазных ядрах, так и в метафазе методом гибридизации ДНК с флюоресцентной меткой *in situ* (FISH).

Визуализирующие методы:

Для визуализации первичной опухоли и поражения регионарных лимфоузлов применяются УЗИ, КТ и МРТ (по-возможности в 3 проекциях, без контрастирования и с контрастом). При этом для первичной визуализации региона опухоли и определения топографической стадии принципиальным является именно МРТ с контрастированием. При опухолях, расположенных вблизи позвоночного столба, необходимо проведение МРТ соответствующего отдела для исключения интраспинального прорастания. Прицельное УЗИ также используется для диагностики метастазов в печень.

Мета-йодбензилгуанидин (MIBG) относится к специфическим скintiграфическим маркерам опухоли. В отдельных случаях (например, при MIBG-негативных опухолях) могут использоваться соматостатин или маркированные моноклональные антитела.

При подозрении на метастазы показано проведение скintiграфии с технецием. Подозрительные очаги накопления в костях или любые очаги в костях, несущих большую механическую нагрузку, должны тщательно исследоваться с помощью других визуализирующих методов. При метастатической нейробластоме обязательно проведение МРТ черепа для исключения/подтверждения внутричерепных метастазов.

Другие необходимые методы исследования:

Эхокардиография, аудиограмма, УЗИ и исследование функций почек проводятся у пациентов, которым предусматривается введение кардио-, ото- и нефротоксичных препаратов.

Основные мероприятия в диагностический период:

- Визуализация: УЗИ, КТ, МРТ (метод выбора)
- Пункция костного мозга из 3-х – 4-х точек
- Определение концентрации метаболитов катехоламинов в разовой моче и/или крови
- Биопсия опухоли
- Определение экспрессии N-мус онкогена, trk генов, делеции 1-ой хромосомы, ploидности ДНК в клетках опухоли
- Сцинтиграфия с J-metajodobenzylguanidin ($^{131}\text{MIBG}$)
- Сцинтиграфия костей скелета (технеций)
- Уровень ферритина, LDH, NSE в сыворотке
- Определение тромбоцитов

Согласно международным критериям INSS, диагноз нейробластомы может быть поставлен 2-мя способами

⇒ Не вызывающий никаких сомнений гистологический диагноз, полученный вследствие биопсии опухоли

или

⇒ обнаружение типичных опухолевых агломератов в аспирате или биоптате костного мозга + повышенное содержание катехоламинов в моче или сыворотке

Во втором случае биопсия опухоли для верификации диагноза не нужна и химиотерапия в случае такой метастатической болезни может быть начата незамедлительно.

1. СТАДИРОВАНИЕ

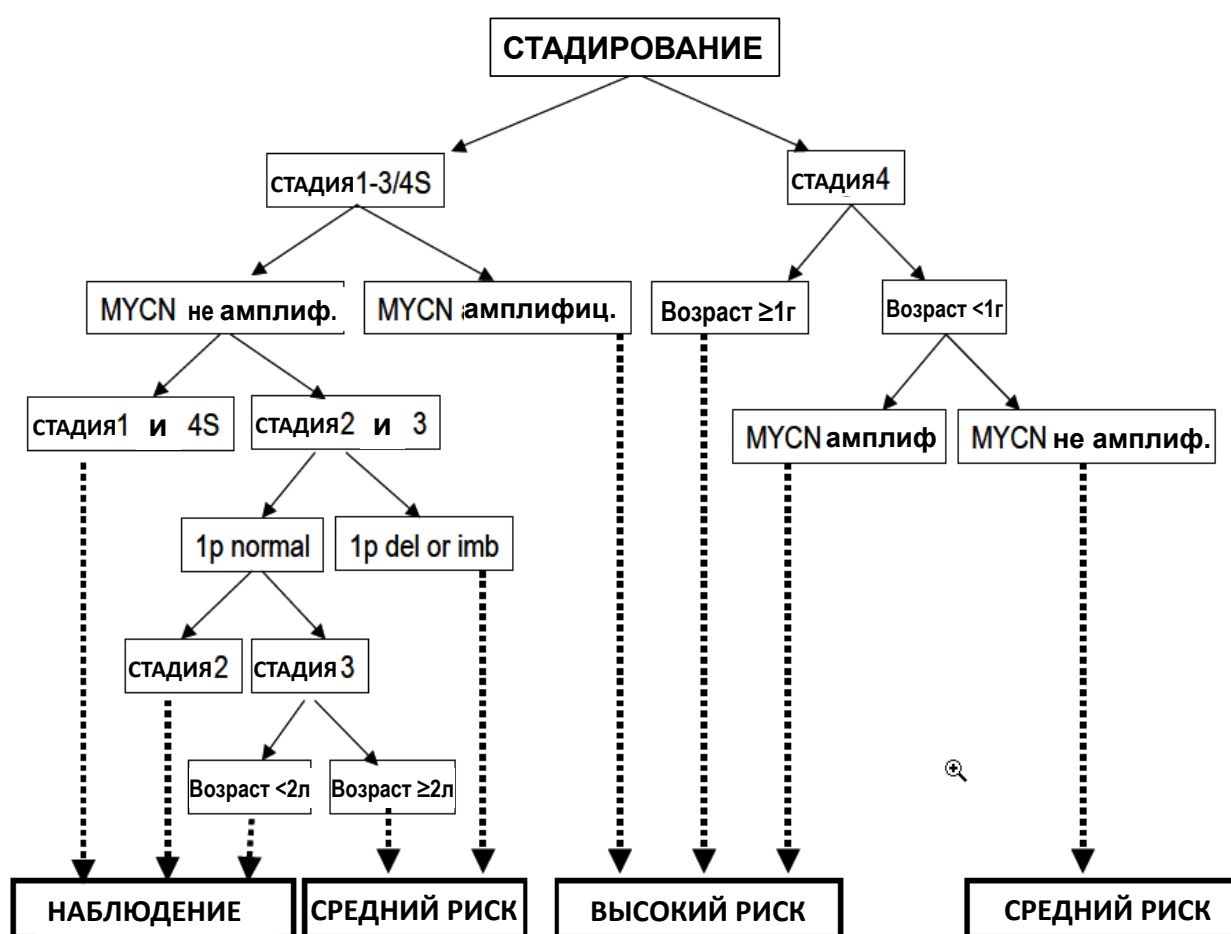
Стадирование нейробластомы осуществляется в 2 этапа. На первом этапе определяется топографическая стадия осуществляется согласно критериям INSS (International Neuroblastoma Staging System). На втором этапе результаты определения топографической стадии анализируются совместно с данными молекулярно-генетических и лабораторных методов исследования и определяется группа риска.

Определение топографической стадии нейробластомы согласно критериям INSS:

- Стадия 1: локализованная опухоль, полностью удалённая, с или без микроскопической остаточной болезни, репрезентативные ипси и контралатеральные л/у гистологически без признаков поражения. Прилежащие и удалённые вместе с опухолью л/у могут быть поражены
- Стадия 2А: локализованная опухоль, неполностью удалённая, репрезентативные ипси и контралатеральные неприлежащие к опухоли л/у - микроскопически не поражены
- Стадия 2В: локализованная, полностью или неполностью удалённая опухоль. Ипсилатеральные неприлежащие л/уз при гистологическом исследовании поражены. Увеличенные контралатеральные л/у негативны.

- Стадия 3: нерезецированная унилатеральная опухоль, пересекающая среднюю линию с или без поражения л/у или локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных л/у или нерезецированная опухоль, расположенная по средней линии с двусторонним распространением вследствие инфильтрации или поражения л/у. Средней линией является позвоночный столб.
- Стадия 4: диссеминация опухоли в костный мозг, кости, удалённые лимфоузлы, печень, кожу и/или в другие органы.
- Стадия 4S: локализованная первичная опухоль (стадии 1, 2a или 2b) и диссеминация только в печень, кожу и/или костный мозг. Только дети 1-го года жизни. Поражение КМ - не выражено (< 10% опухолевых клеток, mIBG для КМ - негативно)

Алгоритм определения групп риска в соответствии с германским протоколом NB2004 представлен на рис.



Терапия

Общие положения

Лечение нейробластомы должно осуществляться в специализируемом онкологическом центре в рамках контролируемых исследований. Терапевтические мероприятия варьируют от наблюдения без использования химиопрепаратов до высокодозной цитостатической терапии [5], [6]. Стратификация проводится на основании прогностических факторов (например, стадия, возраст). Получение опухолевого субстрата является обязательным для исследования молекулярно-биологических маркеров

(амплификации N-MYC онкогена и делеции 1p), которое проводится для стратификации и дифференциальной диагностики с доброкачественными ганглионейромами при локализованных стадиях даже при однозначной клинической картине (повышение уровней метаболитов катехоламинов, типичная картина при визуализации, четкое накопление MIBG).

Локализованные опухоли или опухоли 4S стадии у младенцев могут подвергаться регрессии. В этих случаях достаточно лишь наблюдение или проведение умеренно интенсивной химиотерапии при нарушении функций органов (например, сдавление мочевыводящих путей) или при чрезмерно большом объеме опухоли.

Лечение пациентов группы высокого риска предусматривает использование максимально агрессивной тактики, включающей операцию, химиотерапию, аутологичную трансплантацию костного мозга и/или облучение. На сегодняшний день стандартным считается проведение консолидирующей терапии (например, с использованием ретиноевой кислоты).

Концепция лечения должна базироваться на одном из международных протоколов, поскольку в силу редкости заболевания лишь в них проанализирован и аккумулирован опыт тысяч больных за много лет. В данных стандартах для России мы использовали опыт лечения нейробластом по известному германскому протоколу NB2004. Согласно ему существуют различные концепции терапии для больных высокого и среднего риска, а также для больных, находящихся под наблюдением.

Ведение больных, находящихся под наблюдением ("Observation Group")

Критериями отнесения данного больного в группу наблюдения являются:

- Стадия 1: все возрастные группы при отсутствии MYCN амплификации
- Стадия 2: все возрастные группы при отсутствии MYCN амплификации и делеции 1p
- Стадия 3: больные <2 лет с отсутствием MYCN амплификации и делеции 1p
- Стадия 4S: больные <1 года (по определению) при отсутствии MYCN амплификации

В случае прогрессии заболевания больной может быть переведён в группу среднего или высокого риска. Однако не любое изменение размеров опухоли должно трактоваться как прогрессия. Прогрессия заболевания определяется следующим образом:

- Стадии 1-3: появление любых отдалённых метастазов
- Стадия 4S: увеличение опухолевых клеток в костном мозге более 10% либо появление метастазов иных локализаций (не в коже и не в печени), т.е. переход в стадию 4
- Любой локальный рост первичной опухоли или прогрессирующая органомегалия, ведущие к появлению угрожающих клинических симптомов, а именно:
 - Серьёзное ухудшение общего состояния
 - Серьёзные затруднения питания, ведущие к потере веса
 - Дыхательная недостаточность, определяемая по необходимости в дополнительной поддержке кислородом или по задержке CO₂ в крови более 60 mmHg
 - Сосудистая недостаточность, определяемая по гипотензии или гипертензии в соответствии с возрастными нормами артериального давления
 - Печёночная недостаточность, определяемая по критериям печёночной токсичности 3 степени по уровням билирубина, фибриногена или тромбинового времени в соответствии с NCI-CTC международными критериями токсичности.
 - Почечная недостаточность, определяемая по нарастанию уровней мочевины или креатинина, а также по появлению гидроуретера или гидронефроза.

- Терапевтический план для группы больных находящихся под наблюдением представлен на рисунке



- Стадия 2: все возрастные группы с отсутствием MYCN амплификации, но с делецией 1p
- Стадия 3: больные <2 лет с отсутствием MYCN амплификации, но с делецией 1p
- Стадия 3: больные ≥ 2 лет с отсутствием MYCN амплификации независимо от статуса 1p
- Стадия 4: больные < 1 года с отсутствием MYCN амплификации
- Больные из группы наблюдения с прогрессией заболевания

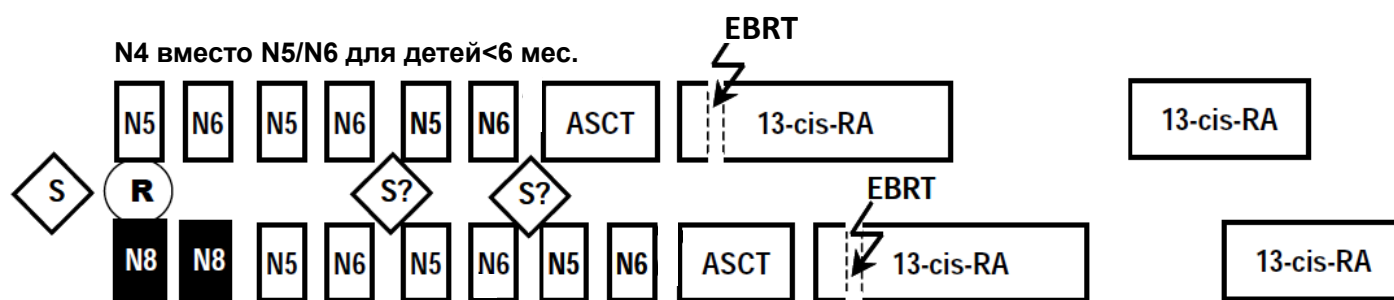
N4 вместо N5/N6 для детей < 6 мес.

The diagram shows a 13-cis-RA molecule. The chain consists of a diamond-shaped head labeled 'S', followed by a series of rectangular blocks labeled N5, N6, N5, N6, N5, N6, N7, N7, N7, and finally a rectangular block labeled 13-cis-RA. A lightning bolt symbol points to the first N7 block. Below the N6 blocks, there are diamond shapes labeled 'S?'.

Ведение больных высокого риска

- Стадия 4: все больные старше года независимо от MYCN статуса
- Стадии 1-3/4S: все возрастные группы при наличии MYCN амплификации

9



Терапевтические элементы

Терапевтический элемент N4 (NB2004)

Критерии для проведения данного терапевтического элемента:

- Прогрессия заболевания у больных, находящихся под наблюдением или присутствие угрожающих симптомов в момент диагноза у больного из группы наблюдения
- Дети <6 месяцев, отнесённые в группу среднего или высокого риска
- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, гранулоциты $>500/\text{мм}^3$, тромбоциты $>50\,000/\text{мм}^3$

			Doxorubicine	15 mg/m²xd	d 1, 3, and 5	30 min
			Vincristine	0.75 mg/m²xd	d 1, 3, and 5	push
			Cyclophosphamide	300 mg/m²xd	d 1 to 7	30 min
			MESNA	3 x 60 mg/m²xd	d 1 to 7	push
					0, 4, and 8 hrs after cyclophosphamide	
1	2	3	4	5	6	7
СУТКИ						

дозы для детей ≥ 1 года, для младенцев – см. таблицу

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блоке N4

	дети ≤1 года и больные <10 кг	дети >1 года	
doxorubicine	0.5 mg/kgxd	15 mg/m ² xd	day 1,3 and 5 infusion 30 min
vincristine	0.025 mg/kgxd	0.75 mg/m ² xd maximum 2 mg	day 1, 3, and 5 iv. push
cyclophosphamide	10 mg/kgxd	300 mg/m ² xd	day 1-7 infusion 30 min
MESNA ⁶⁶	3x2 mg/kg	3x60 mg/m ²	day 1-7 iv. push 0, 4, 8 hrs after CYC
hydration	50 ml/kgxd plus orally ad lib.	2000 ml/m ² xd	day 1-7

Терапевтический элемент N5 (NB2004)

Критерии для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты >2000/мм³, лимфоциты >1000/мм³, тромбоциты >50 000/мм³ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Степень ототоксичности ≤2 (т.е. потеря ≤2 dB на 2 kHz, **необходима аудиометрия!!!**)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину ≥70 мл/мин х 1,73 м²
- Отсутствие признаков инфекции
- Возраст >6 месяцев

	Cisplatin	40 mg/m ² xd	d 1 to 4	96 hrs
	Etoposide	100 mg/m ² xd	d 1 to 4	96 hrs
	Vindesine	3 mg/m ² xd (maximum 6 mg)	d 1	1 hr
	G-CSF	5 µg/kgxd s.c. 10 µg/kg для мобилизации стволовых клеток	≥d 9 until WBC >10/nl	
	Hydration	3000 ml/m ² xd	day 1 to 6	

1 2 3 4 5 6 7 8 9 **сутки**

дозы для детей ≥1 года, для младенцев – см. таблицу

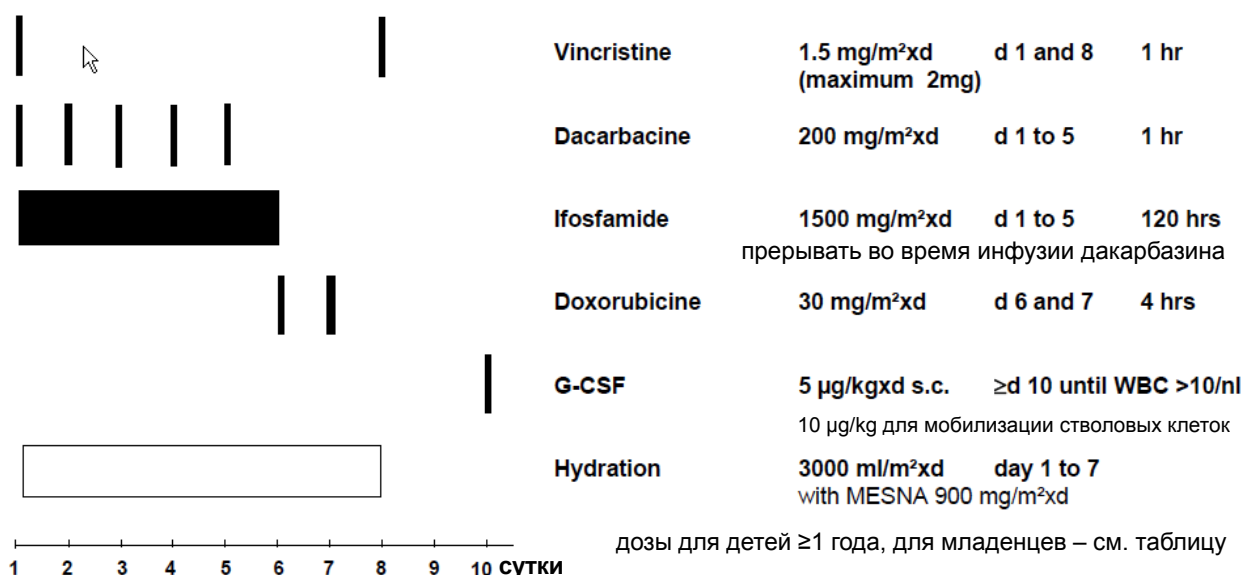
Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блоке N5

	дети ≤1 года и больные <10 кг	дети >1 года	
Cisplatinum	1.3 mg/kgxd	40 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Etoposide	4.2 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Vindesine	0.1 mg/kgxd	3 mg/m ² xd maximum 6 mg	day 1 infusion 1 hr
Hydration containing Mg, Ca, and K	3000 ml/m ² xd	3000 ml/m ² xd	day 1-6

Терапевтический элемент N6 (NB2004)

Критерии для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты >2000/мм³, лимфоциты >1000/мм³, тромбоциты >50 000/мм³ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину ≥70 мл/мин х 1,73 м²
- Отсутствие признаков инфекции
- Отсутствие признаков кардиомиопатии (необходимы ЭКГ и эхокардиография!!!)
- Возраст >6 месяцев



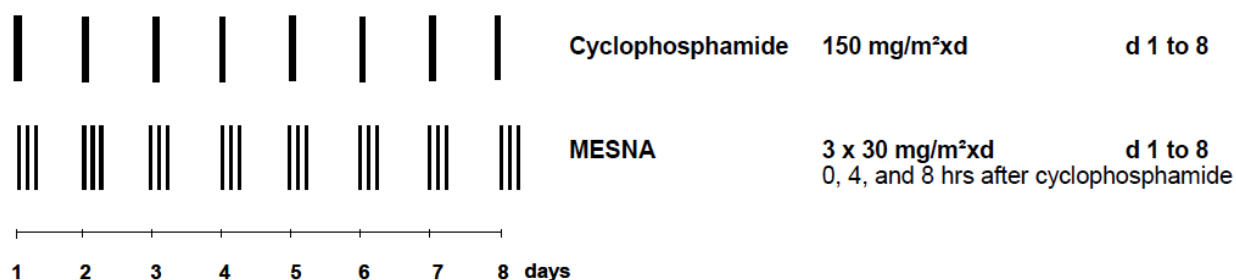
Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блоке N6

	дети ≤1 года и больные <10 кг	дети >1 года	
Vincristine	0.05 mg/kgxd	1,5 mg/m ² xd maximum 2 mg	day 1 and 8 infusion 1 hr
Dacarbacin	6.7 mg/kgxd	200 mg/m ² xd	days 1-5 infusion 1 hr
Ifosfamide	50 mg/kgxd	1500 mg/m ² xd	days 1-5 continuous infusion 120 hrs
Doxorubicine	1 mg/kgxd	30 mg/m ² xd	day 6 and 7 infusion 4 hrs
MESNA ⁶⁶	30 mg/kgxd	900 mg/m ² xd	days 1-7 continuous infusion 120 hrs

Терапевтический элемент N7

Критерии для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты >2000/мм³, лимфоциты >1000/мм³, тромбоциты >50 000/мм³
- Отсутствие признаков тяжёлой инфекции



Дозировка препаратов в зависимости от возраста

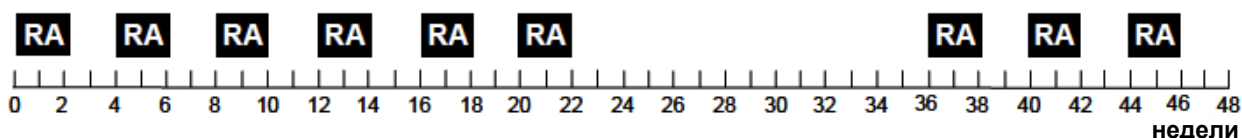
	дети ≤1 года и больные <10 кг	дети >1 года	
Cyclophosphamide	5 mg/kgxd	150 mg/m ² xd	days 1-8 orally (or 1hr infusion)
MESNA ⁶⁶	3x1 mg/kgxd	3 x 30 mg/m ²	days 1-8 orally 0, 4, 8 hours after CYC

Ретиноевая кислота

- Терапия ретиноевой кислотой начинается ровно через 30 дней после дня 0 аутологичной ТКМ
- Для уменьшения побочных эффектов лечение ретиноевой кислотой не должно проводиться параллельно с облучением. Так как мало вероятно, что лучевая терапия начнётся в течение ближайшего месяца после аутоТКМ, то рекомендуется, то

рекомендуется провести 1-ый 14-дневный цикл с ретиноевой кислотой, затем провести лучевую терапию и следующий цикл с ретиноевой кислотой начать не ранее, чем через 7 дней после окончания лучевой терапии.

- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, печёночная токсичность не более 2-ой степени, нормальный уровень кальция в сыворотке.
- Отсутствие признаков тяжёлой инфекции, мукозита и дерматита после аутоТКМ.
- Мониторинг общего анализа крови, печёночных проб, электролитов (особенно кальция), креатинина и триглицеридов на 1-ый, 8-ой и 15-й дни каждого цикла.

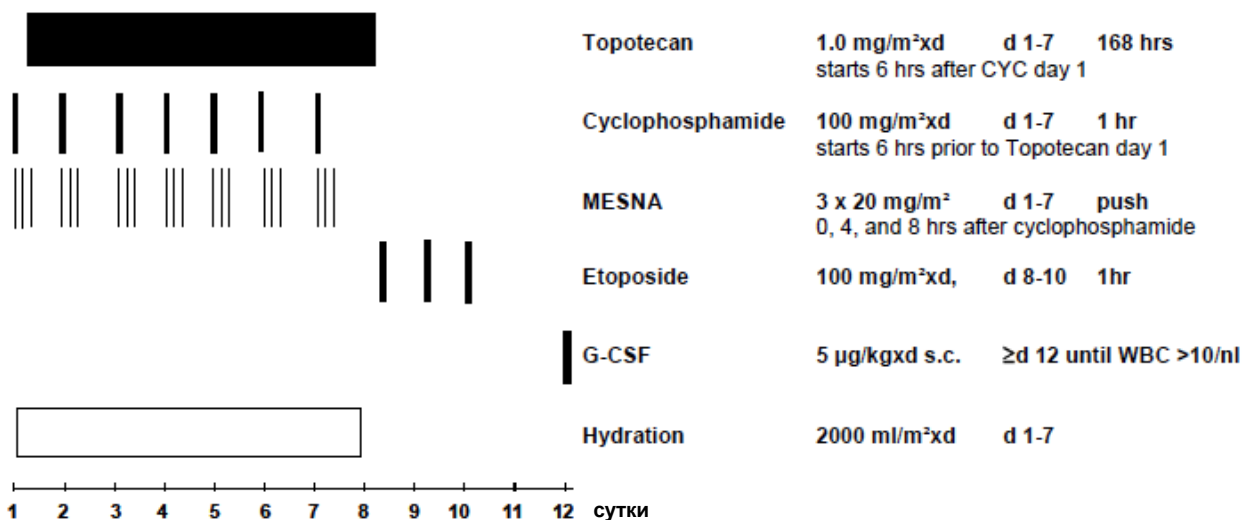


Ретиноевая кислота назначается в дозе $160 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 2-3 приёма в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом. Всего проводится 6 циклов, а после 3-х месячного перерыва проводят дополнительно ещё 3 таких цикла. Допускается вскрытие капсул ретиноевой кислоты и смешивание препарата с молоком или мороженым.

Терапевтический элемент N8 (NB2004)

Критерии для проведения данного терапевтического элемента:

- Пациенты старше 1 года из группы высокого риска
- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, лимфоциты $>1000/\text{мм}^3$, тромбоциты $>50\,000/\text{мм}^3$ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину $\geq 70 \text{ мл}/\text{мин} \times 1,73 \text{ м}^2$
- печёночная токсичность не более 2-ой степени
- Отсутствие признаков инфекции



Дозировка препаратов в зависимости от возраста блоке N8

	дети ≤1 года	дети >1 года, для больных <10 кг использовать дозирование на кг тела (1м ² ~30 кг)	
Topotecan	not applicable	1.0 mg/m ² xd	days 1-7 continuous infusion 168 hrs starts 6 hrs after cyclophosphamide
Cyclophosphamide	not applicable	100 mg/m ² xd	days 1-7 infusion 1 hr, starts 6 hrs prior to topotecan
Etoposide	not applicable	100 mg/m ² xd	infusion 1 hr
MESNA ⁶⁶	not applicable	3 x 20 mg/m ²	days 1-7 iv.-push at 0,4, and 8 hrs after CYC

Хирургический этап

Инициальное хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство необходимо прежде всего для верификации гистологического диагноза и получения материала (с использованием техники «шоковой» заморозки) для молекулярно-биологического исследования, и лишь в отдельных случаях для удаления первичной опухоли. Также во время операции проводится уточнение стадирования на основании протяженности опухоли (переход через срединную линию, поражение лимфоузлов). Инициально полное иссечение опухоли может быть выполнено для отдельных больных только при условии низкого риска хирургических осложнений. Следует избегать калечащих операций (резекция мышц на значительном протяжении, первичная нефрэктомия, резекция больших участков кишечника, приводящая к возникновению синдрома короткой кишки). Сложные большие операции с целью удаления опухоли могут быть оправданы только в случае наличия жизнеугрожающих симптомов для больного вследствие сдавления нервов, дыхательных путей, крупных сосудов после специального консилиума. В случае вовлечения спинномозгового канала и наличия клинической симптоматики сдавления спинного мозга химиотерапия является более предпочтительным методом, чем хирургическое иссечение опухоли.

"Second-look" операция.

После химиотерапии резекция связана с более низким риском разрыва капсулы опухоли и должна быть предпринята после 4-го или 6-го блока химиотерапии. При этом риск операции должен быть сбалансирован с выгодами хирургического удаления опухоли. Поэтому радикальное микроскопически полное иссечение опухоли не требуется. Наличие микроскопического и даже макроскопического остатка опухоли допускается. При необходимости и низком риске хирургического вмешательства возможна повторная "Second-Look" операция после 6-го блока химиотерапии до начала облучения.

После лучевой терапии хирургическое иссечение опухоли может быть затруднено вследствие фиброза в области опухоли, индуцированного облучением. С другой стороны успешное хирургическое иссечение опухоли может позволить значительно уменьшить поля облучения или даже полностью отказаться от лучевой терапии. Поэтому все хирургические вмешательства должны проводиться до лучевой терапии.

Необходимо подчеркнуть, что даже больные с IV стадией и MYCN амплификацией имеют преимущества в выживаемости в случаях полных и субтотальных резекций по сравнению с просто биопсией опухоли (5-летняя EFS – $20\% \pm 6\%$, $18\% \pm 8\%$ и $10\% \pm 9\%$) соответственно

Лучевая терапия

Нейробластома относится к радиочувствительным опухолям, тем не менее роль облучения еще не определена до конца. Недавние публикации исследования CCG-3891 смогли только показать преимущества аутоТКМ по сравнению с поддерживающей терапией, однако не обнаружило различий по уровню локальных рецидивов, как среди больных подвергшихся аутоТКМ ($22\% \pm 12\%$ у больных, получивших 10-20 GR локальной лучевой терапии и 10 GR TBI против $35\% \pm 10\%$ у больных без локальной лучевой терапии, $p=0,36$), так и среди пациентов, получавших только поддерживающую терапию ($52\% \pm 8\%$ у больных, получивших 10-20 GR локальной лучевой терапии против $50\% \pm 7\%$ у больных без таковой, $p=0,55$). В германском исследовании NB90 также не удалось показать преимуществ локальной лучевой терапии. Поэтому локальная лучевая терапия показана только для больных с активной остаточной опухолью после 6 курсов химиотерапии до аутологичной ТКМ. Остаточная опухоль определяется как активная:

- Если она накапливает MIBG (для опухолей изначально MIBG позитивных)
- Если она накапливает Octreotide (для опухолей изначально MIBG негативных, но Octreotide позитивных)
- Если происходит неясное накопление контраста при МРТ томографии (только для опухолей, которые были полностью негативны при инициальной скintiграфии)

Локальную лучевую терапию рекомендуется начинать как можно быстрее после стабилизации состояния после аутоТКМ. Одновременное проведение облучения и ретиноевой кислоты должно быть запрещено из-за серьезных побочных эффектов и терапия ретиноевой кислотой должна быть прервана во время облучения. В настоящее время рекомендуется наружное облучение остаточной опухоли после проведения химиотерапии.

Лучевая терапия проводится на линейных ускорителях с энергией от 4 MeV до 8 MeV. Область облучения – это активная остаточная опухоль + граница 1-2 см. Тотальная доза составляет 36-40 Гр в виде ежедневных фракций 1,6-2,0 Гр. Облучаемый объем должен быть как можно меньше, и хотя во многих случаях допускается облучение с 2-х оппозиционных полей, необходимо стремиться к 3D конформному облучению мишени.

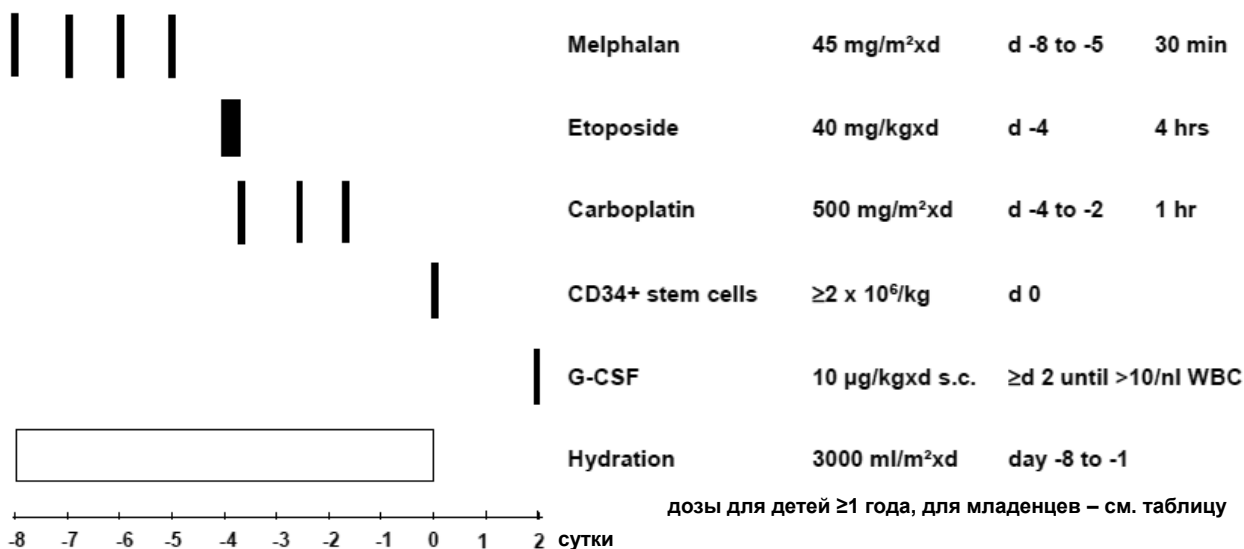
Модификация терапии

При развитии рецидивов возможно применение других терапевтических опций, например, использование терапевтических доз MIBG в комбинации с наружным облучением, новых цитостатиков в рамках I/II фазы исследования и др.)

Трансплантация костного мозга при нейробластоме у детей.

Критерии для проведения данного аутологичной трансплантации костного мозга:

- Пациенты высокой группы риска
- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, лимфоциты $>1000/\text{мм}^3$, тромбоциты $>50\,000/\text{мм}^3$
- печёночная токсичность не более 2-ой степени
- ототоксичность ≤ 2 (т.е. потеря ≤ 2 dB на 2 kHz, **необходима аудиометрия!!!**)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину ≥ 70 мл/мин $\times 1,73\text{ м}^2$
- Отсутствие признаков кардиомиопатии (**необходимы ЭКГ и эхокардиография!!!**)
- Отсутствие признаков инфекции



Дозы у детей в зависимости от возраста

	дети ≤ 1 года и больные <10 кг с MYCN амплификацией	дети >1 года	
melphalan	1.5 mg/kgxd	45 mg/m ² xd	days –8 to –5 infusion 30 min
etoposide	40 mg/kgxd	40 mg/kgxd	day –4 infusion 4 hrs
carboplatin	16.6 mg/kg	500 mg/m ² xd	day –4 to –2 infusion 1 hr
stem cells	$\geq 2 \times 10^6$ CD34 cells/kg	$\geq 2 \times 10^6$ CD34 cells/kg	day 0

Особенности сопроводительной терапии

Сопроводительная терапия для профилактики побочных эффектов является обязательным компонентом в интенсивной фазе ПХТ. При угнетении костномозгового кроветворения используются ростовые факторы. Так как в терапии применяются нефро-, ото- и кардиотоксичные препараты, необходимо регулярное исследование функций почек, сердца и слуха.

Контроль эффективности терапии и катамнез

Оценка ответа опухоли на терапию осуществляется путем повторной визуализации и исследования опухолевых маркеров вкупе с клинической картиной заболевания. Для уточнения состояния ремиссии используются критерии INSS [1].

Для мониторинга ремиссии у пациентов с нейробластомой проводятся регулярные обследования с контролем изначально положительных маркеров, визуализации и использования других методов исследования при подозрении на рецидив. В катамнез также включается мониторинг поздних осложнений (нефрологических, кардиологических, нарушения роста, слуха).

Общая продолжительность катамнестического наблюдения достигает 10 лет из-за возможности возникновения поздних рецидивов и отдаленных последствий терапии. Особенно интенсивно осуществляется наблюдение в течение нескольких первых лет после постановки диагноза.

Профилактика до настоящего времени отсутствует. Ранняя диагностика с помощью обнаружения метаболитов катехоламинов в моче теоретически возможна, однако во всегерманском эпидемиологическом исследовании ее польза для отдельных пациентов и общества в целом не была подтверждена [8].

Больные, находящиеся под наблюдением без остаточной опухоли

	1-й год	2-ой – 5-й годы	После 5-го года
Клиническая оценка катехоламины в моче УЗИ/Р-графия гр. клетки	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
LDH и NSE	С каждым забором венозной крови во время МРТ или сцинтиграфии		
МРТ	Через 3 месяца после операции, в дальнейшем только в случае подозрительных результатов УЗИ и Р-графии		
Сцинтиграфия	только в случае подозрительных результатов УЗИ и Р-графии		

Больные, находящиеся под наблюдением с остаточной опухолью

	1-й год	2-ой – 5-й годы	После 5-го года
Клиническая оценка катехоламины в моче УЗИ/Р-графия гр. клетки	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
LDH и NSE	С каждым забором венозной крови во время МРТ или сцинтиграфии		
МРТ	1р. в 6 мес., если первичная опухоль чётко видна на УЗИ, в сомнит. случаях 1р. В 3 мес.	Каждые 12 месяцев	Рутинно нет, если всё ОК
Сцинтиграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации		

Больные среднего и высокого риска

	1-й год	2-ой – 5-й годы	После 5-го года
Клиническая оценка катехоламины в моче УЗИ/Р-графия гр. клетки	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
LDH и NSE	С каждым забором венозной крови во время МРТ или сцинтиграфии		
МРТ	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев, но только если при предшествующем обследовании ещё имелись отклонения от нормы	
Сцинтиграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации		
Исследование костного мозга из 4-х точек	Каждые 6 месяцев до нормализации		
ЭКГ/эхокардиография, аудиометрия, контроль функции почек, TSH, fT3, fT4, кривые роста, половое развитие	В конце каждого года		Каждый 2-ой год

Диспансерное наблюдение

Условия передачи пациента педиатру (онкологу/гематологу) по месту жительства.

Пациент передается педиатру (если есть должность – онкологу/гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии. Педиатр (онколог/гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение.

Вакцинация.

- В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить на фоне терапии по специальной схеме для иммунокомпрометированных пациентов).
- После окончания терапии при условии наличия полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины.

Основные положения при развитии других заболеваний.

- Инфекции – тщательный мониторинг лейкоцитов крови, как можно более раннее начало комплексной антибактериальной терапии, при необходимости противовирусной и противогрибковой терапии.

Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе.

- Не желательна на период проведения интенсивной терапии.
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- Не ограничена после окончания поддерживающей терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

- Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
- Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.

- После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

Выбор профессии.

Никаких ограничений нет.

Отношение к рождению детей.

Никаких ограничений нет. Риск развития нейробластомы у потомства минимален.

Условия, необходимые для проведения оптимальной терапии

Требования к химиотерапии

Доза, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются. Приготовление препаратов для введения должно производиться в вытяжном шкафу процедурной медицинской сестрой и контролироваться лечащим врачом. Препараты, требующие длительного капельного введения и инфузионные растворы должны дозироваться автоматическими нагнетательными устройствами (инфузоматами и перфузорами). Введение всех химиопрепаратов осуществляется в центральный венозный катетер (ЦВК). Перед введением химиопрепаратов необходимо убедиться в правильности стояния ЦВК, проверив наличие обратного тока крови. При отсутствии обратного тока крови введение химиопрепаратов в ЦВК недопустимо. При вынужденном введении химиопрепаратов в периферические вены, предпочтительно введение в вены тыла кисти, а в случае введения винкристина это условие является обязательным. При лечении детей до 1 года и детей со значительным дефицитом массы тела, доза химиопрепаратов должна быть редуцирована в пропорции, определенной терапевтическим протоколом.

Требования к малым манипуляциям

Постановка ЦВК, пункция костного мозга и люмбальная пункция должны быть выполнены под общей анестезией. Возможно выполнение пункции костного мозга и люмбальной пункции без общей анестезии у детей старших возрастных групп по медицинским показаниям и при их согласии.

- Центральный венозный катетер. Пациентам с ОЛЛ предпочтительна установка тefлоновых ЦВК длительного стояния.
- При использовании периферических вен предпочтительна катетеризация вен тыла кисти.
- Люмбальные пункции для введения химиопрепаратов необходимо проводить в условиях чистой манипуляционной. После введения препаратов пациент должен 2 часа находиться в положении лежа на животе с приподнятым каудальным концом позвоночника для адекватного доступа химиопрепаратов в ликворную систему головного мозга.

Требования к сопроводительной терапии

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии.

- Своевременное замещение препаратами крови.
- Профилактика инфекций.
- Адекватная интенсивная терапия развившейся инфекции.
- Адекватное питание, при необходимости – парентеральное.
- Тщательное соблюдение баланса жидкости (введенной-выведенной).
- Антиэметическая профилактика и терапия.
- Контроль и тщательный уход за ЦВК.

Требования к условиям содержания и уходу

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексидина и вяжущими средствами.
- при дефектах слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток
- Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулёза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма.
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.
- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.
- обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей

Требования к интенсивной терапии

При лечении больного с онкологическим заболеванием необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, проводящего химиотерапию, отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и др. видами шока, геморрагическим синдромом, почечной недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ), аппаратной ИВЛ.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

ЛПУ, проводящее лечение пациента с нейробластомой должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача, Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии заболевания; 5-летняя выживаемость для всех стадий составляет 65%. При локализованной опухоли она составляет 95% (стадии I, II) и примерно 75% (стадия III), в то время как при четвертой стадии – 30-40%. Молекулярно-генетические факторы (MYCN, изменения 1p хромосомы) являются значимыми факторами прогноза и используются для терапевтической стратификации.

Основные результаты при оптимальной терапии

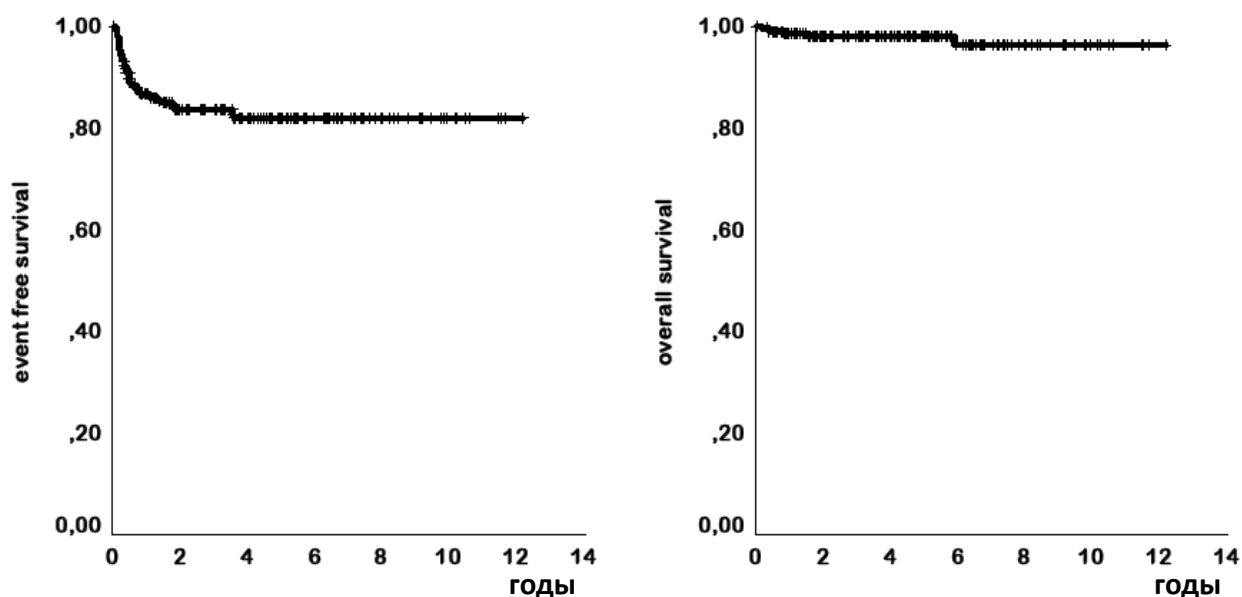


Рис. Исходы 214 больных со стадиями 2-3 нейробластомы в исследованиях NB90 и NB97, ретроспективно классифицированных согласно новым определениям в группу наблюдения (3-х летняя EFS $84\% \pm 3\%$, 3-х летняя OS $98\% \pm 1\%$)

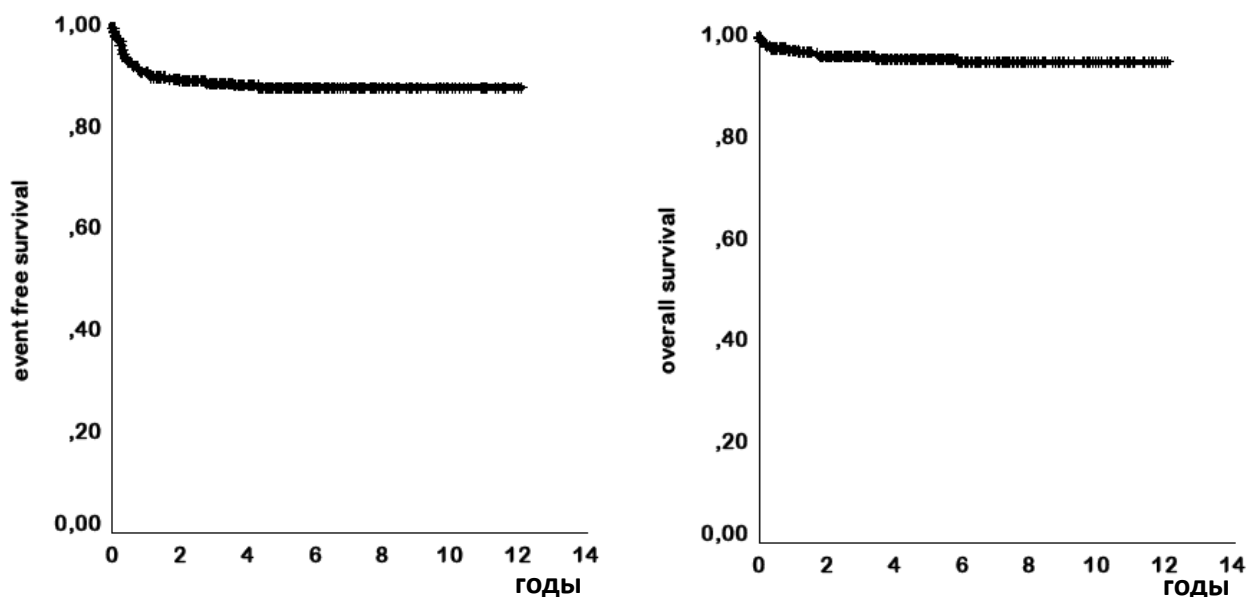


Рис. Исходы 496 больных со стадиями 1/4S нейробластомы в исследованиях NB90 и NB97, ретроспективно классифицированных согласно новым определениям в группу наблюдения (3-х летняя EFS $88\% \pm 1\%$, 3-х летняя OS $97\% \pm 1\%$)

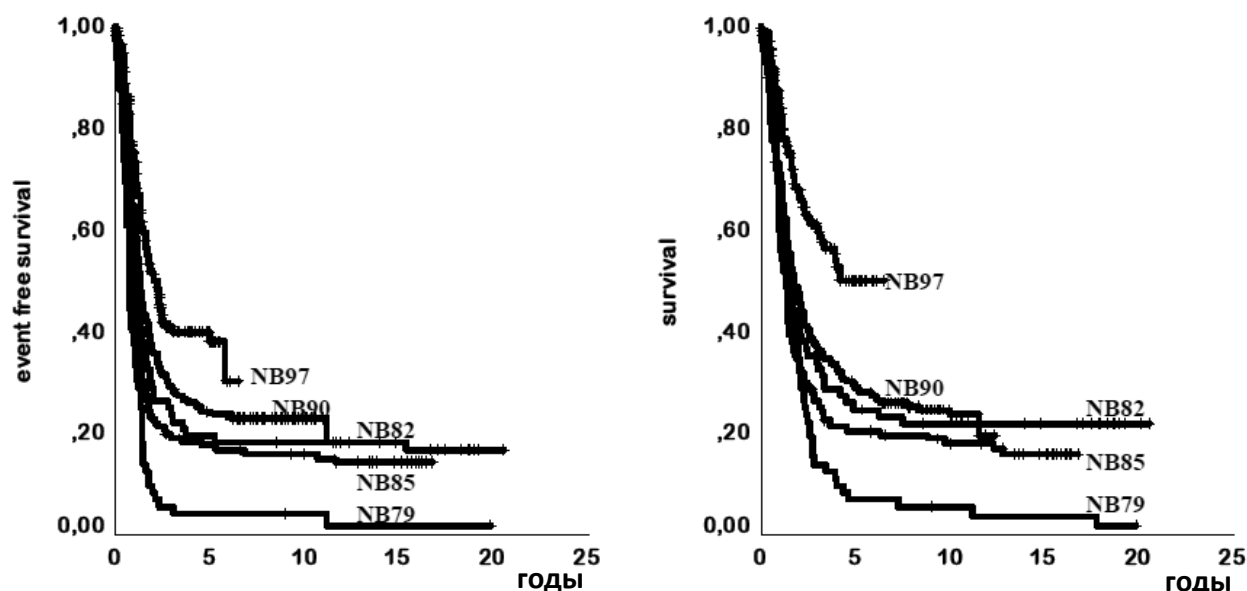


Рис. EFS и OS у 746 больных с 4-ой стадией в зависимости от исследования. NB79 n=72, NB82 n=79, NB85 n=141, NB90 n=228 и NB97 n=226.

Будущие направления

Целью настоящих исследований нейробластомы является выяснение механизмов спонтанной регрессии и дифференцировки опухоли, уточнение прогностических факторов с помощью молекулярно-генетического анализа (микрочипы и др.) и разработка новых терапевтических подходов.

Организация качественной лечебной помощи больным нейробластомой в России требует выполнения следующих условий:

- Жёсткое соблюдение минимального диагностического алгоритма
- Стандарты оперативных вмешательств, высокодозной химиотерапии, лучевой терапии
- Точное определение группы риска
- Определение наиболее оптимального лечения в зависимости от группы риска в условиях России

Выполнение их возможно только при условии организации открытого проспективного контролируемого мультицентрового исследования

Список литературы:

1. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, de Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg H, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look ATH, Pearson AD, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA (1993) Revision of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging and Response to Treatment. *J Clin Oncol*, 11: 1466-1477.
2. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK (1974) Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer*, 34: 1706-1711.
3. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B (1999) Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86: 349 - 363.
4. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F (2003) Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol*, 4: 472-480.
5. Berthold F, Hero B (2000) Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*, 59: 1261-77.
6. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C (2003) Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age *Cancer Lett*, 197, 11 - 17.
7. von Schweinitz D, Hero B, Berthold F (2002) The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma *Eur J Pediatr Surg*: 12: 402-409.
8. Schilling, FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J (2002) Neuroblastoma Screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047 - 1053.