



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
детей, больных нейробластомой**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Е.И. Бойченко, И.В. Глеков, А.П. Казанцев, О.А. Капкова, П.А. Керимов,
И.В. Нечушкина, М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, Д.В. Рыбакова, Н.А. Сусулева**

Москва 2014

Определение понятия. Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональных нейробластов симпатической нервной системы.

Эпидемиология. Одна из наиболее часто встречающихся опухолей детского возраста. Среди детей до 1 года заболеваемость НБ составляет 38% всех опухолей у детей до 1 года. В 90% случаев нейробластома диагностируется в возрасте до 5 лет, т.е., до времени окончательного формирования симпатических ганглиев. В 70% случаев уже при установлении первичного диагноза выявляются отдаленные метастазы.

Этиология и патогенез

Условия для возникновения опухолевой пролиферации обусловлены большой интенсивностью и напряженностью процесса роста и развития симпатической нервной системы у младенцев. Срыв процесса дифференцировки может произойти в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных факторов. Цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии в опухолевых клетках (изменение ploидности, делеция короткого плеча хромосомы 1, амплификация гена *N-myc*) могут привести к нарушению регуляции и потере равновесия между генами, осуществляющими онкосупрессорную функцию.

НБ отличается ряд черт её биологического поведения, не свойственных другим злокачественным опухолям: способность к спонтанной регрессии (наиболее часто подвержены обратному развитию НБ у детей первого года жизни) и способность к дифференцировке — созреванию и превращению в доброкачественную опухоль. Указанные особенности течения опухолевого процесса объясняют рядом причин: иммунологическими, реакцией организма на операционную травму, гормональными факторами, инфекцией и др.

Клиническая картина

Первоначальные симптомы НБ не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания. Это объясняется, во-первых, возможностью поражения опухолью и метастазами нескольких зон организма ребенка, а также метаболическими нарушениями, обусловленными ростом этих опухолевых очагов. Боли, лихорадка, потеря массы тела могут быть у 1/3 больных. В ряде случаев отмечается диарея вследствие секреции опухолью возинтестинальных пептидов. В течение длительного времени может быть и бессимптомное течение или иметь место «малые опухолевые признаки» - снижение аппетита, потеря веса, субфебрильная температура, необычная вялость, нарушение сна, бледность кожных покровов, периодические боли в животе, понос и рвота без видимых причин, запоры, боли в конечностях. Растущая инфильтрирующая опухоль, располагающаяся

на шее, в грудной клетке, брюшной и тазовых полостях, может, прорастая и сдавливая окружающие ее структуры, давать соответствующий симптомокомплекс. При локализации в области головы и шеи первыми симптомами могут быть появление пальпируемых опухолевых узлов и развитие синдрома Горнера. Ретробульбарная локализация опухоли может проявиться симптомом «очков» с экзофтальмом. Развиваясь в грудной клетке, она может стать причиной нарушения дыхания, дисфагии, сдавления вен. При расположении опухоли в заднем средостении появляются навязчивый кашель, дыхательные расстройства, дисфагия, частые срыгивания и деформация грудной стенки. Первым сигналом наличия опухоли в брюшной полости может быть наличие в ней пальпируемых опухолевых масс, в то время как новообразования таза могут проявляться нарушением акта дефекации и мочеиспускания. При локализации опухоли в забрюшинном пространстве могут быть боли в животе, не связанные с приемом пищи, снижение аппетита. При пальпации живота определяется в левом подреберье, иногда в эпигастрии плотная, бугристая, неподвижная опухоль, переходящая срединную линию. НБ, прорастающие через межverteбральные отверстия со сдавлением спинного мозга (опухоли в виде «гантели»), вызывают характерные неврологические симптомы, к которым можно отнести такие, как вялый паралич конечностей и/или нарушение мочеиспускания с напряженным мочевым пузырем. Клинические симптомы, обусловленные метастазами также весьма многообразны. У новорожденных первым признаком развития метастазов является быстрое увеличение печени, иногда сопровождающееся образованием на коже узлов голубоватого цвета и поражением костного мозга. У детей более старшего возраста развитие метастазов может вызывать боли в костях и увеличение лимфатических узлов. Иногда заболевание имеет признаки, характерные для лейкемии, т. е. у детей развиваются анемия и кровоизлияния на слизистых оболочках и коже, что обусловлено панцитопенией, вызванной поражением костного мозга клетками НБ. Большинство опухолей локализуется забрюшинно в надпочечнике - 32%, внеорганно паравертебрально – 28%; средостении – 15%, в области таза – 5,6%, на шее – 2%. Число неустановленных зон первичного развития опухоли – около 17%. НБ имеет тенденцию к метастазированию в определенные зоны: костный мозг – 81%, кости – 69%, лимфатические узлы – 65%, печень – 19%, легкие – 10%, ЦНС – 8%.

Диагностика НБ включает в себя наряду с анамнестическими данными и физикальным обследованием лабораторные и инструментальные методы исследования.

В общем анализе крови – гипохромная анемия, увеличение СОЭ. При метастазе в костный мозг – картина миелодепрессии, нахождение нейробластов.

Одним из основных диагностических тестов НБ является определение суточной экскреции с мочой катехоламинов, их предшественников и метаболитов (ванилминдальной и гомованилиновой кислот). У детей с НБ, в отличие от других опухолей, наблюдается резкое повышение экскреции указанных веществ почти в 85% случаев. Кроме того, в крови или моче больного определяются и другие опухолевые маркеры: нейронспецифическая энолаза (НСЭ), которая выделяется нейроэндокринными клетками опухоли и высокий уровень ее свидетельствует о большой распространенности процесса. Это неспецифический тест и может быть повышен при саркоме Юинга, лимфоме, саркоме мягких тканей, нефробластоме, лейкозах. Увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина. Наиболее вероятная причина повышения ферритина связана с увеличением его синтеза опухолевыми клетками с последующей секрецией и в плазму. Ганглиосиды – это мембраносвязанные гликолипиды, присутствующие в плазме большинства больных нейробластомой. При наличии активно-растущей опухоли концентрация их возрастает в 50 раз по сравнению с нормальным уровнем. Специфическим маркером НБ является изменение генома - амплификация в опухолевых клетках протоонкогена *N-myc*, которая определяется различными методами, чаще всего применяется реакция FISH. Данная генетическая аномалия имеет большое прогностическое значение и учитывается при выборе тактики лечения. Для уточнения локализации и распространенности опухолевого процесса используются УЗВТ, РКТ, МРТ, РИД для установления метастатического поражения костей с использованием радиоактивного технеция (^{99m}Tc). Одним из важнейших методов диагностики НБ является сцинтиграфия с ^{131}I метайодбензилгуанидином (МИБГ). Этот изотоп избирательно накапливается на катехоламиновых рецепторах нейробластомы. Этим методом можно выявить первичный очаг и метастазы, а также остаточную и рецидивную опухоль. Диагностическая ценность метода составляет более чем 90%. Костно-мозговую пункцию или трепанобиопсию грудины или крыла подвздошной кости (не менее чем из 3 зон) относят к обязательным диагностическим процедурам. Полученные аспираты или биоптаты изучают цитологически, иммунологически или с помощью проточной цитометрии. Заключительный этап клинической диагностики заболевания — аспирационная или лапароскопическая биопсия с цитологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала.

Дифференциальная диагностика. НБ принадлежит к мелко-крупноклеточным опухолям. В связи с морфологическим сходством данной опухоли с рабдомиосаркомой, саркомой Юинга, PNET, злокачественной лимфомой и миеломоноцитарным лейкозом необходимо

проведение иммуногистохимического исследования. Дифференциальную диагностику проводят также с нефробластомой, тератоидными опухолями.

Стадирование

Стадирование НБ осуществляется по критериям международной системы (INSS), которая учитывает данные оперативного вмешательства.

Стадирование нейробластомы по системе INSS

Стадия	Распространенность опухолевого процесса
I	Локализованная опухоль с возможностью полной резекции (с или без микроскопических резидуальных очагов опухоли; в лимфатических узлах той же стороны при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются; лимфоузлы, прилежащие к первичной опухоли и удаляемые вместе с нею, могут содержать опухолевые клетки)
IIA	Локализованная опухоль, макроскопически полностью не удаляемая; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются
IIB	Локализованная опухоль с возможностью макроскопической полной или частичной резекции; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, определяются опухолевые клетки. Увеличенные лимфоузлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток
III	Локализованная опухоль с возможностью макроскопической полной или частичной резекции; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, определяются опухолевые клетки. Увеличенные лимфоузлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток
IV	Любая первичная опухоль с поражением отдаленных лимфатических узлов, костей скелета, костного мозга, печени, кожи и/или других органов (за исключением органов, обозначенных в стадии IVS)
IVS	Локализованная первичная опухоль (как при стадиях I, IIA или IIB) с диссеминацией в кожу, печень и/или костный мозг (<i>строго у детей до 1 года</i>)

Оценка гистологических типов НБ таких как, развитие стромы, степень дифференцировки, индекс митоз-кариорексис (МКИ), определяемый как количество делящихся и распадающихся клеток на 5000 опухолевых клеток в случайных полях в сопоставлении с возрастом лежит в основе классификации НБ по Н. Shimada с соавторами.

Классификация нейробластомы по с Н. Shimada с соавт.

Тип нейробластической опухоли	Благоприятный гистологический тип	Неблагоприятный гистологический тип
А) Нейробластома, богатая стромой, возраст < 5 лет	б) Нейробластома, богатая стромой, хорошо дифференцированный подтип;	а) Нейробластома, богатая стромой, узловой подтип (все возрасты)

	в) Смешанный подтип	
Б) Нейробластома, бедная стромой		
Возраст < 1,5 лет	МКИ < 200	МКИ > 200
Возраст 1,5—5 лет	Возраст 1,5—5 лет	МКИ > 100 или недифференцированная
Возраст > 5 лет	Нет	Все

В последние несколько лет появились маркеры, определяющие биологическую характеристику и поведение НБ, а также прогноз заболевания. Среди них: плоидность опухолевой клетки - DNA индекс (DNA), число копий протоонкогена в геноме опухолевой клетки (>1 или =1), а также амплификация гена N-мус (есть или нет). Сочетание этих признаков с возрастом, стадией INSS, гистологических типов по Н. Shimada (благоприятный и неблагоприятный) определяет прогностические группы для планирования программы специального лечения.

Определение группы риска для больных в возрасте до 21 года

Возраст	<12 мес								≥12 мес							
	Нет				есть				нет				есть			
Амплификация гена N-мус	благ.		неблаг.		благ.		неблаг.		благ.		неблаг.		благ.		неблаг.	
Гистология по Н. Shimada	благ.		неблаг.		благ.		неблаг.		благ.		неблаг.		благ.		неблаг.	
DNA	>1	=1	>1	=1	>1	=1	>1	=1	>1	=1	>1	=1	>1	=1	>1	=1
Стадия I	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Стадия IIА-IIВ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Стадия III	□	□	□	■	■	■	■	□	□	■	■	■	■	■	■	■
Стадия IV	□	□	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Стадия IVS	■	□	□	■	■	■	■	□	□	□	□	□	□	□	□	□



низкий



средний



Высокий

Лечение. У детей с НБ применяют комбинированное лечение. Выбор стратегии лечения зависит от определения группы риска и ответа опухоли на лечение.

На первом этапе больным выполняется оперативное вмешательство, целью которого является установление диагноза, удаление первичной опухоли или максимального объема опухолевой ткани. Во время операции устанавливается вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов, что необходимо для стадирования болезни. Кроме этого, забирается опухолевая ткань для молекулярно-генетического исследования. Если опухоль признана нерезектабельной, то выполняется ее биопсия для гистологического исследования, определения гена *N-myc* статуса и ploидности с помощью малоинвазивной хирургии. Пациентам с интрадуральным поражением и неврологической симптоматикой возможно начать лечение с химиотерапии (чтобы избежать ламинэктомии), однако, первичная биопсия и последующее оперативное вмешательство для установления морфологического диагноза должны быть выполнены в течение 96 часов. Дети младше 2 месяце с IV/ IVS стадиями представляют особый риск для выполнения хирургического вмешательства из-за гепатомегалии с или без коагулопатии. В таких случаях для биопсии необходимо исследовать экстраабдоминальные участки опухолевого поражения (подкожные узлы или лимфатические узлы), если они существуют, или биопсию костного мозга (если он поражен).

При возможности выполняется радикальное удаление опухоли. Больным, относящимся к группе низкого риска, в случае выполнения радикальной операции или удаления опухоли более 50% дальнейшее лечение не проводится. В случае удаления опухоли менее 50% проводится химиотерапия (ХТ). После завершения курсов (ХТ возможно удаление остаточной опухоли).

Для большинства больных с НБ ХТ является основным методом лечения. Наиболее эффективными химиопрепаратами в настоящее время являются циклофосфан, доксорубин, зтопозид, препараты платины. Режим ХТ зависит от группы риска и оценки эффективности проводимой химиотерапии.

Оценка эффективности ХТ:

- полный ответ (ПЭ) - тотальное исчезновение опухоли с отсутствием проявлений болезни; катехоламины в моче в норме;
- выраженный эффект (ВЭ) - первичная опухоль уменьшилась на 90-99%; нет проявлений со стороны метастазов; катехоламины в моче в норме; отсутствуют остаточные поражения костного мозга;

- частичный эффект (ЧЭ) - уменьшение размеров опухоли на 50-90%; количество метастазов уменьшилось >50% и нет более чем одного очага поражения костного мозга;
- смешанный эффект (СЭ) - нет новых поражений; уменьшение первичной опухоли и метастазов на 50-90%; уменьшение метастатических очагов <50%; увеличение количества метастатических очагов менее 25%;
- отсутствие эффекта (НЭ) - нет новых очагов поражения. Сокращение размеров первичной опухоли менее 50%; увеличение менее 25% любого видимого очага;
- прогрессирование болезни (ПБ) - появление новых очагов поражения; увеличение видимых очагов более чем на 25%; появление новых метастазов в костном мозге.

При проведении ХТ используются две схемы лечения, различающиеся числом введений препаратов. У детей в возрасте до 1 года и при весе менее 12 кг, расчет химиопрепаратов производится на 1 кг веса тела пациента.

ХТ проводится 4-мя альтернирующими курсами с интервалами 3 недели.

ХТ по 1 схеме включает следующие комбинации химиопрепаратов:

1. карбоплатин + этопозид
2. карбоплатин + циклофосфан + доксорубицин
3. циклофосфан + этопозид
4. карбоплатин + доксорубицин + этопозид

ХТ по 2-й схеме включает комбинации химиопрепаратов:

1. циклофосфан + этопозид
2. карбоплатин + циклофосфан + доксорубицин
3. карбоплатин + этопозид
4. циклофосфан + доксорубицин

Программа ХТ

Препараты	Схема 1 (дни цикла)	Схема 2 (дни цикла)
Карбоплатин, 560 мг/м ² или 18 мг/кг, внутривенно	0, 21, 63	105, 126
Этопозид, 120 мг/м ² или 4 мг/кг, внутривенно	0, 1, 2, 42, 43, 44, 64, 65	84, 85, 86, 126, 127, 128
Циклофосфамид, 1000 мг/м ² или 33 мг/кг, внутривенно	21, 42	84, 105, 147
Доксорубицин, 30 мг/м ² или 1 мг/кг, внутривенно	21, 63	105, 147

Больным группы низкого риска и удалении менее 50% опухоли, проводится ХТ по схеме 1 (4 альтернирующих цикла) с дальнейшим динамическим наблюдением.

Больным группы среднего риска при полном или частичном удалении опухоли свыше 50% проводится ХТ по 2 –м схемам (1 и 2) (8 курсов).

Для оценки эффекта от ХТ, выполняется повторный оперативный этап, после которого решается вопрос о продолжении ХТ по схемам 1 и 2 (8 курсов) и лучевой терапии (ЛТ) или динамического наблюдения.

При развитии прогрессирования заболевания у пациентов низкого и среднего риска, проводятся ХТ противорецидивными альтернирующими курсами (от 2 до 4 циклов в зависимости от эффекта) по схемам:

Схема 1

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ 1,8,15 дни

Голоксан 2 г/м^2 1-5 дни

Топотекан 1 мг/м^2 1-5 дни

Схема 2

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ 1,8,15 дни

Этопозид 100 мг/м^2 1-5 дни

Топотекан 1 мг/м^2 1-5 дни

Больным, относящихся к высокому риску проводится лечение с использованием высокодозной химиотерапии (ВХТ) и с трансплантацией периферических стволовых клеток (ПСК). В качестве индуктивной полихимиотерапии используются схемы, включающие топотекан с циклофосфамидом, а также этапозид, цисплатин, винкристин, доксорубицин. Использование биотерапии ретиноидными кислотами, после фаз индукции и консолидации, улучшает безрецидивную выживаемость. В стадии разработки находится иммунотерапия дендритными вакцинами.

Лучевое лечение проводится при нерадикальном оперативном удалении первичной опухоли и малой эффективности ХТ, при наличии местно-распространенной неоперабельной первичной или метастатической опухоли, не реагирующей на современные химиотерапевтические препараты. Вопрос о применении ЛТ больным НБ следует решать в каждом случае индивидуально, с учетом возможного непосредственного эффекта на растущую опухоль. Дозы ЛТ зависят от возраста ребенка и величины остаточной опухоли (от 21 до 40 Гр). СОД на почку составляет не более 12 Гр, печень – не более 20 Гр, легкое - не более 15 Гр.

Прогноз: Результаты 3-х летней общей выживаемости современных программ лечения НБ: при I и II стадии заболевания – 95-99%, III – 80-98% , IV – 60-76% и IVS – 75-89%.