

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-089-053.2

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Лапаева С. И., Диникина Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.2023
и принята к печати 10.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Нейробластома (НБ) является самой частой злокачественной опухолью у детей первого года жизни и наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, средний возраст верификации диагноза составляет 14 месяцев, при этом у 50–60 % пациентов будут иметь место метастатические стадии заболевания. Клиническое течение НБ и прогноз крайне гетерогенны и определяются в первую очередь молекулярно-генетическими особенностями опухоли, ее локализацией и наличием метастатического поражения. Прецизионная стратификация пациентов на группы риска является ключевым аспектом выбора тактики терапии, что позволяет минимизировать токсичность противоопухолевого лечения в группах благоприятного прогноза и использовать максимально интенсивное мультимодальное лечение в группах высокого и ультравысокого рисков. В статье представлены сложные клинические случаи нейробластомы у детей раннего возраста с демонстрацией особенностей анамнеза заболевания, алгоритмов диагностики и современных методов лечения.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, дети, иммунотерапия, нейробластома, онкология.

Для цитирования: Лапаева С.И., Диникина Ю.В. Персонализация противоопухолевой терапии при нейробластоме у детей: клинический подход. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3(3):7-23. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-7-23.

PERSONALIZED ANTICANCER THERAPY IN PEDIATRIC NEUROBLASTOMA: CLINICAL ASPECTS

Lapaeva S. I., Dinikina Y. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dinikina Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Received 15 March 2023; accepted 10 April
2023.

ABSTRACT

Neuroblastoma is one of the most common malignant tumor in infants and the most common extracranial solid tumor of childhood. Despite the advances in diagnostics, the median age at diagnosis is 14 months and 50–60 % of patients will have metastatic disease when diagnosed. The clinical course of neuroblastoma and the prognosis are extremely heterogeneous and are determined primarily by the molecular genetic features of the tumor, its localization, and the presence of metastatic lesions. Precise stratification on risk groups is a key aspect for treatment choice and the possibility to avoid the toxicity of anticancer treatment in groups with favorable prognosis and to use the most intensive multimodal treatment in high and ultra-high-risk groups. We present clinical cases of neuroblastoma in pediatric patients with demonstration of anamnesis features, diagnostic algorithms and appropriate standard of care.

Key words: children, high-dose chemotherapy, immunotherapy, neuroblastoma, oncology.

For citation: Lapaeva SI, Dinikina YV. Personalized anticancer therapy in pediatric neuroblastoma: clinical aspects. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):7-23. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-7-23.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома как самая загадочная опухоль детского возраста представляет сложную задачу для врачей всех специальностей в отношении аспектов диагностики, лечения и наблюдения в раннем и отдаленном периодах после завершения противоопухолевой терапии. Составляя около 7–8 % всех злокачественных новообразований в структуре детской онкологической заболеваемости, в 95 % случаев НБ регистрируется в возрасте до 5 лет, а частота наследственных форм заболевания составляет не более 1–2 % [1–4]. Основные трудности для ранней диагностики НБ будут обусловлены гетерогенностью клинических проявлений, при этом у 40 % пациентов опухоль будет случайной находкой [4]. По результатам немецкого исследования NB97 на момент постановки диагноза 26 % детей имеют тяжелое состояние, а из наиболее частых симптомов следует отметить представленные на рисунке 1 [4].

Клиническая картина заболевания определяется в первую очередь локализацией первичной опухоли; наиболее часто это область надпочечников (35–40 %), забрюшинное пространство и паравертебральная область (30–35 %), средостение (16–20 %). Редкими локализациями НБ являются область шеи (2–3 %) и малый таз (1–3 %) [4, 5]. Из необычных и редких форм презентации нейробластомы следует отметить опсомиоклонус, задержку роста и развития, синдром Кушинга, псевдомышечную

дистрофию, синдром верхней полой вены, гидроцефалию [4].

К уникальным чертам биологического поведения НБ относят способность к спонтанной регрессии и дифференцировке без цитотоксического лечения у детей раннего возраста, однако нередкими являются случаи стремительного течения заболевания, сопровождающегося быстрым ростом и бурным метастазированием [4]. Прогноз для пациентов с НБ крайне variabelен, при этом высокая группа риска сопряжена с высоким уровнем летальности, несмотря на использование высокоинтенсивных комбинированных режимов противоопухолевой терапии [4].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИЮ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Диагностический этап НБ должен включать в себя использование лабораторных и визуализирующих методов исследования (см. табл. 1), при этом следует отметить, что, согласно рекомендациям ГРОН 2017 года, гистологическое и молекулярно-генетическое исследования опухолевого материала являются критичными методами инициальной диагностики и ключевыми для стратификации на группы риска [4]. Исключением могут являться пациенты с бессимптомным течением локальной формы заболевания в возрасте до 3 месяцев жизни с последующим проведением биопсии и рестадирования в 3–6 месяцев жизни [4].

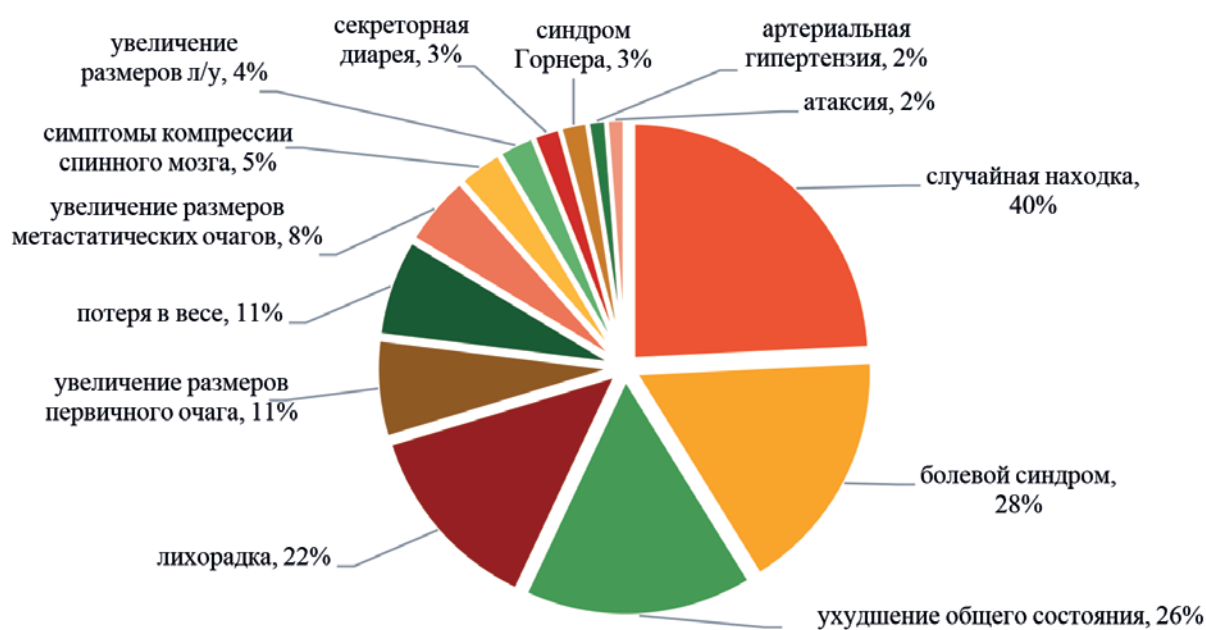


Рис. 1. Наиболее частые клинические проявления нейробластомы

Стратегия риск-адаптированной противоопухолевой терапии при оказании помощи пациентам с НБ позволяет минимизировать лекарственно-индуцированную токсичность в группах низкого риска, характеризующихся благоприятным прогнозом, и в то же время предполагает максимальную интенсивность лечения в группах высокого риска [4]. Основными факторами прогноза при НБ являются стадия заболевания и биологические характеристики опухоли, определяемые возрастом пациента на момент диагностики, гистологическим типом

опухоли, ДНК-плоидностью опухолевых клеток, наличием *MYCN* амплификации, сегментарных хромосомных альтераций 1p и/или 11q, амплификаций/мутаций гена *ALK* [4].

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществляется на основании классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System) в сочетании с системой предоперационного стадирования, основанного на результатах лучевой диагностики INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) (табл. 2).

Таблица 1. Методы диагностики НБ у детей

Диагностический материал	Вид исследования	Комментарии
Лабораторная диагностика		
Периферическая кровь	нейрон-специфическая энолаза (NSE)	первичная диагностика; мониторинг ответа на противоопухолевую терапию; прогностический фактор; мониторинг ремиссии после завершения лечения
	лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	
	ферритин	
Моча	суточная экскреция катехоламинов (ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиновая (ГВК) кислоты)	
Костный мозг	аспирационная биопсия (2–4 точки)	миелограмма, иммунофенотипирование
	трепанобиопсия (2 точки)	гистологическое исследование, анти-GD-2 иммуноцитология, ПЦР
Биопсийный материал	гистологическая, иммуногистохимическая (ИГХ) и молекулярно-генетическая диагностика	ИГХ-маркеры: S100, S100A6 (кальциктин), NF (нейрофиламенты), хромогранин, синаптофизин, NSE; молекулярно-генетическая диагностика: <i>MYCN</i> ; <i>ALK</i> ; GD-2; 1p; 11q; ДНК-плоидность опухолевых клеток
Визуализирующие методы исследования		
Ультразвуковое исследование (УЗИ)		шея, брюшная полость, малый таз, л/у
Рентген (Rg) органов грудной клетки		диагностика образований заднего средостения
Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением		зона локализации первичной опухоли, исключение метастатического поражения
Сцинтиграфия всего тела с ¹²³ И-мЙБГ ± ОФЭКТ (15 % нейробластом ¹²³ И-мЙБГ негативны, что требует использования ПЭТ/КТ)		оценка распространенности опухолевого процесса при первичной диагностике, мониторинг ответа на проводимую противоопухолевую терапию, исключение рецидива заболевания
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) всего тела ¹⁸ F-ФДГ, ¹⁸ F-ДОФА		

Таблица 2. Стадирование НБ на основании систем INSS и INRGSS

INSS		INRGSS	
1	Локализованная микроскопически полностью удаленная опухоль с/без микроскопически остаточной опухоли; ипсилатеральные лимфатические узлы (л/у) не поражены (микроскопическое подтверждение); допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных л/у; макроскопически полностью удаленная срединно-расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных и контрлатеральных л/у	L1	Локализованная опухоль без вовлечения жизненно-важных структур (IDFR) и ограниченная одной анатомической областью
2A	Макроскопически неполностью удаленная локализованная опухоль; ипсилатеральные, не связанные с опухолью л/у не поражены	L2	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких IDFR
2B	Локализованная опухоль с макроскопически полным/ неполным удалением; поражение ипсилатеральных не связанных с опухолью л/у; отсутствие поражения увеличенных контрлатеральных л/у должно быть подтверждено микроскопически		
3	Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая через срединную линию с или без поражения л/у; ИЛИ локализованная унилатеральная опухоль с поражением контрлатеральных л/у; ИЛИ неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста и двустороннего поражения л/у. Срединная линия – позвоночный столб. Опухоли, находящиеся на одной стороне и пересекающие срединную линию должны инфильтрировать в/за противоположную сторону позвоночного столба		
4	Любая первичная опухоль с диссеминацией в удаленные л/у, кости, костный мозг (КМ), печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии)	M	Диссеминированная опухоль в костный мозг, кости, удаленные л/у, печень, кожу и/или другие органы
4S	Локализованная опухоль (1,2a или 2b стадия) с диссеминацией, ограниченной ТОЛЬКО печени, кожей и/или КМ у детей младше 1 года. Поражение костного мозга должно быть минимальным ($\leq 10\%$ от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата КМ). Патологическое накопление препарата при сцинтиграфии с ^{123}I -мЙБГ в КМ отсутствует	MS	Отдаленные метастазы у детей младше 18 мес, ограниченные кожей, печенью и/или КМ (<10% ядродержащих клеток)
	Мультифокальные первичные опухоли (например, билатеральная опухоль надпочечников) должны быть стадированы в соответствии с наибольшей степенью распространению и обозначаться буквой М (например, 3М)		Важно: пациенты с мультифокальными первичными опухолями должны стадироваться в соответствии с наибольшей степенью распространения

Таблица 3. Факторы риска нейробластомы по данным визуализации (IDRFs)

Распространение ипсилатеральной опухоли в пределах 2 отделов: шея — грудная клетка; грудная клетка — брюшная полость, брюшная полость — таз	
Шея	Опухоль прорастает сонную и/или позвоночную артерию и/или внутреннюю яремную вену
	Опухоль распространяется на основание черепа
	Опухоль сдавливает трахею
Шейно-грудной отдел	Вовлечение плечевого сплетения
	Компрессия трахеи и/или главных бронхов
	Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12 позвонков
Торакоабдоминальная локализация	Вовлечение аорты и/или полой вены
Брюшная полость/малый таз	Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки
	Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки
	Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии
	Инвазия в одну/обе почечные ножки
	Вовлечение аорты и/или полой вены
	Вовлечение подвздошных артерий
	Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку
Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условиях: > 1/3 спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или премедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или есть нарушение сигнала от спинного мозга	
Инфильтрация прилежащих органов и систем	Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12-перстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка. Другие органы, рассматриваемые как столь же значимые пораженные органы
Состояния, требующие внимания, но не расцениваемые как IDRFs	Мультифокальные первичные опухоли. Плеврит, с/без опухолевых клеток. Асцит, с/без опухолевых клеток

Принципом применения системы стадирования INRGSS является выявление критериев IDRF (табл. 3), описывающих взаимосвязь опухоли с окружающими жизненно важными структурами [4, 6, 7]. Следует отметить, что факторы риска (IDRFs) классифицируются в зависимости от анатомической локализации опухоли.

Современная терапевтическая стратификация на группы риска в зависимости от соче-

тания вышеперечисленных прогностических факторов, предложенная европейскими рекомендациями GPOH 2017 года, представлена на рисунке 2. При этом терапевтические опции будут варьировать от тактики динамического наблюдения в группах низкого риска до использования высокоинтенсивных режимов химио-, лучевой и иммунотерапии у пациентов высокой группы риска [4].



Рис. 2. Терапевтическая стратификация НБ на группы риска

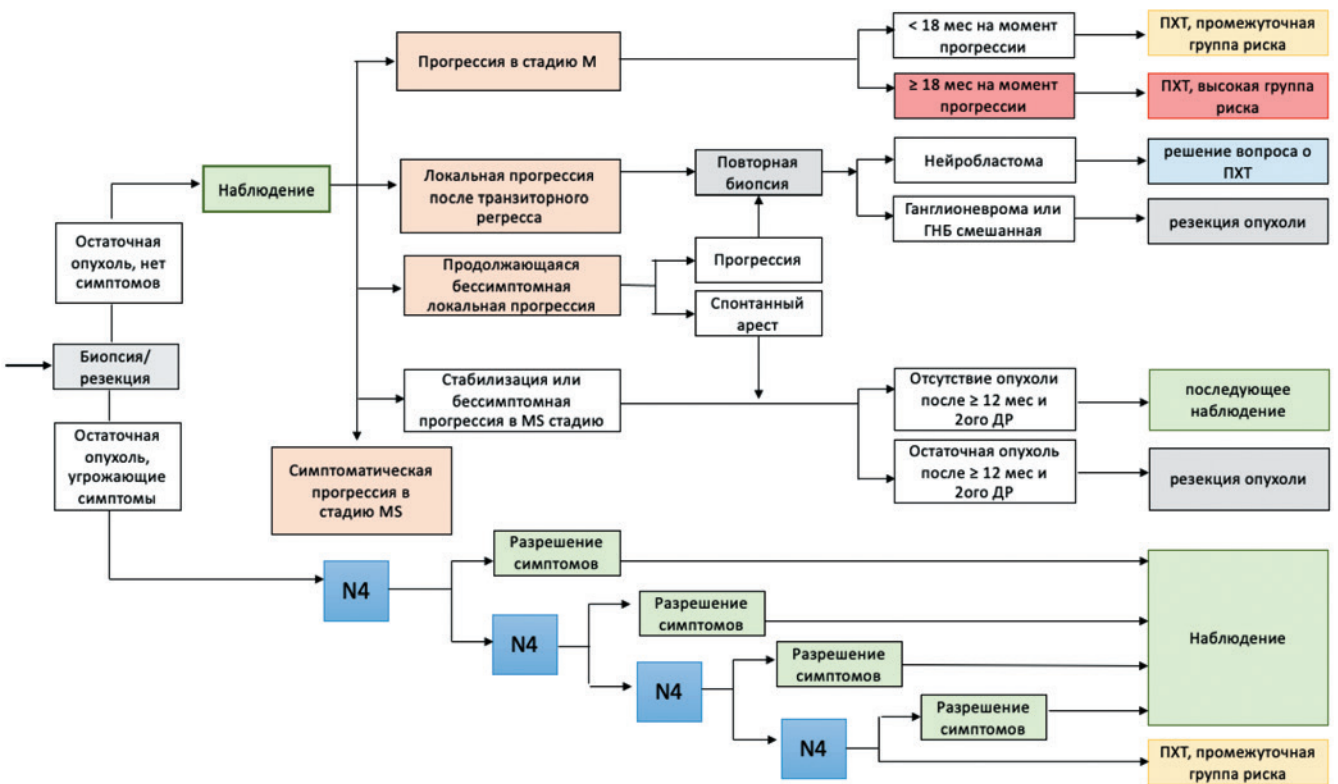


Рис. 3. Принципы ведения пациентов с нейробластомой низкой группы риска

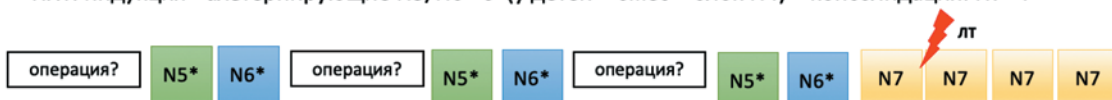
Нейробластома: промежуточная группа риска

Критерии:

- (1) INSS стадия 2 без MYCN амплификации, делеция или имбаланс по региону 1р, любой возраст
- (2) INSS стадия 3 без MYCN амплификации, делеция или имбаланс по региону 1р, < 2х лет
- (3) INSS стадия 3 без MYCN амплификации, ≥ 2х лет
- (4) INRG стадия М или INSS стадия 4 без MYCN амплификации, < 18 мес

Тактика:

- ✓ Принципы, цели хирургического подхода как при НБ низкого риска
 - при отсутствии IDRF – тотальное удаление опухоли
 - при наличии IDRF – отложенная операция после ПХТ
 - при рисках повреждения жизненно-важных органов - ЛТ как альтернативная опция локального контроля
- ✓ ПХТ: индукция - альтернирующие N5/N6 *6 (у детей < 6мес – блок N4) + консолидация: N7*4



- ✓ Лучевая терапия
 - риски/польза
 - рекомендуемый возраст > 18 мес
 - нерезектабельная статочная опухоль после индукционной ПХТ
 - зона облучения: остаточная опухоль +1-2см, СОД = 36-40Гр

Рис. 4. Принципы лечения пациентов с нейробластомой промежуточной группы риска

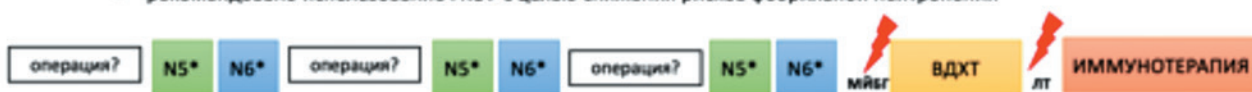
Нейробластома: высокая группа риска

Критерии:

- (1) INSS стадия 4
- (2) INRG стадия М ≥ 18мес
- (3) Все пациенты с MYCN амплификацией

Тактика:

- ✓ Хирургические подходы:
 - удаление опухоли должно проводиться после 2-4 циклов ПХТ
 - поддерживается подход агрессивной хирургической тактики
- ✓ ПХТ: топотекан-содержащие режимы ХТ
 - индукция - альтернирующие N5/N6 *6 (у детей < 6мес – блок N4)
 - N8 – опционально в зависимости от ответа на индукцию
 - рекомендовано использование ГКФС с целью снижения рисков фебрильной нейтропении



- ✓ Консолидация: ВДХТ + аутоТГСК
 - тандемная ВДХТ – преимущества в ОВ
 - аллоТГСК – дискусатабельно
- ✓ ¹²³И-МЙБГ терапия – для пациентов с МЙБГ-позитивной остаточной опухолью после индукционной ПХТ
- ✓ Лучевая терапия (СОД = 30—40Гр) на объем остаточной опухоли
- ✓ Дифференцирующая терапия -
- ✓ Иммунотерапия – антиGD2 АТ (динутуксимаб)

Рис. 5. Принципы лечения пациентов с нейробластомой высокой группы риска

Расшифровка сокращений к рисункам 2–5: 1рдел/имб — делеция или нестабильность 1р хромосомы; аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ГБН — ганглионейробластома; ДР — день рождения; ЛТ — лучевая терапия; мес. — месяцы; ОВ — общая выживаемость; ПХТ — полихимиотерапия; СОД — суммарная очаговая доза; ХТ — химиотерапия.

Пациенты низкой группы риска будут требовать только прецизионного динамического наблюдения с целью контроля над заболеванием и в случаях прогрессирования инициацией противоопухолевой терапии в соответствии с рекомендациями (рис. 3) [4]. Основы терапевтической тактики для пациентов промежуточной и высокой групп риска представлены на рисунках 4 и 5.

Подробная информация о режимах химиотерапии представлена в приложении 1.

С целью демонстрации подходов к диагностике, стадированию и особенностям противоопухолевой терапии у детей с диагнозом НБ, нами представлены три клинических случая, каждый из которых заслуживает отдельного внимания и в полной мере отражает трудности оказания помощи пациентам с указанной патологией.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Мальчик П. от 12-й беременности, протекавшей на фоне COVID-19, клещевого боррелиоза (терапия кларитромицином на 15 неделе беременности), 12-х срочных родов на дому. Масса тела при рождении 4680 г, неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 1 месяца мама обратила внимание на частые обильные срыгивания. По результатам обследования по месту жительства диагностирован гипертрофический пилоростеноз, гепатомегалия, диффузно-очаговое поражение обеих долей в печени. Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования в тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности 2 ст., обусловленной двусторонней полисегментарной пневмонией, выраженной гепатоспленомегалией, а также сохраняющимися рвотами и отсутствием усвоения энтерального питания. При физикальном осмотре привлекали внимание одышка тяжелой степени, выраженное увеличение объема живота, триада Горнера справа (рис. 6).

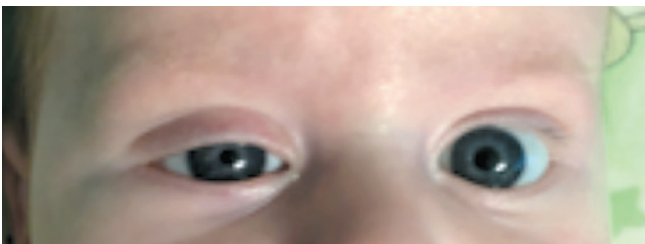


Рис. 6. Триада Горнера справа (птоз, миоз, энофтальм)

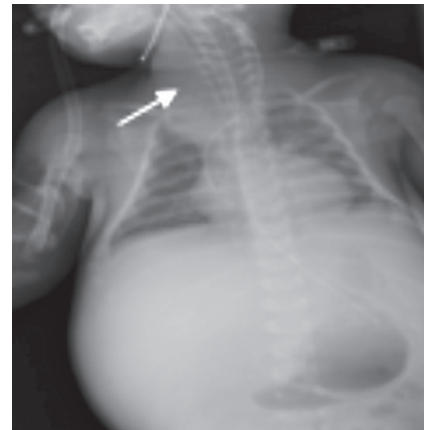


Рис. 7. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, брюшной полости: образование верхнего средостения, гепатомегалия

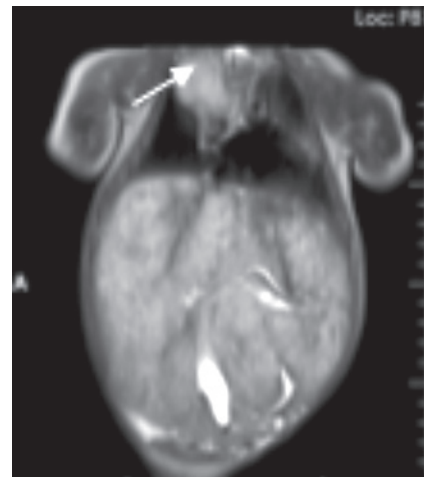


Рис. 8. МРТ средостения: объемное образование в верхне-заднем средостении, размерами 44 x 28 x 36 мм, оттесняет верхушку правого легкого книзу, трахею влево, интенсивно накапливает контрастный препарат

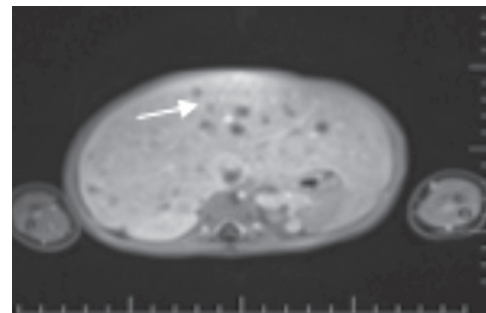


Рис. 9. МРТ брюшной полости: гепатомегалия, множественные метастатические очаги в печени

По результатам дополнительной диагностики в объеме обзорной рентгенографии (рис. 7), МРТ средостения (рис. 8) и ОБП (рис. 9) диагностированы объемное образование в верхне-заднем средостении с вовлечением мягких тканей паравerteбральной области, гепатомегалия, множественные очаги в печени округлой формы (метастатическое поражение). На 2-е сутки госпитализации по жизненным показаниям ребенку одновременно выполнена пилоромиотомия и биопсия печени, аспирационная и трепанобиопсия КМ. По результатам гистологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики опухолевой ткани верифицирована низкодифференцированная нейробластома без амплификации *MYCN*, делеции 1p. Инициальная лабораторная диагностика выявила повышение уровня онкомаркеров в крови (NSE, ЛДГ, ферритин) и моче (повышение суточной экскреции ВМК, ГВК).

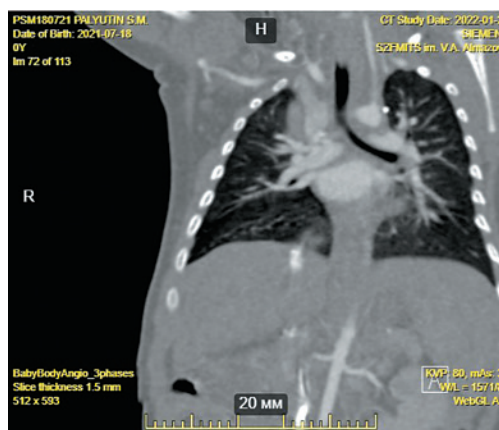


Рис. 10. КТ ОГК: уменьшение образования верхнего средостения (11 x 8,5 x 11мм)

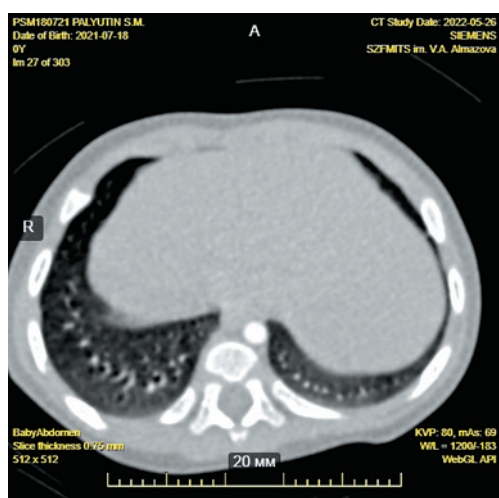


Рис. 11. МРТ ОБП: уменьшение размеров печени, регресс метастазов

На основании результатов обследования пациенту установлен диагноз прогрессирующей низкодифференцированной НБ заднего средостения с метастатическим поражением печени, 4S стадия по INSS, MS стадия по INRGSS, без амплификации *MYCN*, делеции 1p. Осложнениями основного диагноза были ДН 2–3 ст., тяжелое нарушение питания, коагулопатия. Сопутствующим заболеванием был гипертрофический пилоростеноз (состояние после пилоротомии). Согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 года, жизнеугрожающие осложнения, обусловленные прогрессированием НБ, являлись показаниями для инициации противоопухолевой терапии по схеме N4. Проведено 3 курса ПХТ с достижением хорошего частичного ответа в виде субтотального регресса опухоли средостения и метастатических очагов в печени с нормализацией ее размеров (рис. 10, 11). Терапия сопровождалась развитием трехростковой аплазии кроветворения, рецидивирующего нейтропенического энтероколита, перфорацией язвы желудка на фоне длительного стояния назоинтестинального зонда для энтерального питания. Все осложнения были своевременно купированы проведением многокомпонентной противомикробной терапии, язва желудка была ушита хирургическим путем.

Принимая во внимание инициально низкую группу риска, разрешение симптомов заболевания в ответ на ПХТ, согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 года пациент переведен в группу динамического наблюдения. Терапия завершена в возрасте 5 месяцев. Период наблюдения на момент публикации составляет 15 месяцев без признаков прогрессирования болезни. Отдаленный прогноз благоприятный.

Клинический случай 2

Мальчик Е. от первой беременности (ЭКО), протекавшей без особенностей, первых срочных родов на 41 неделе с оценкой по шкале Апгар — 7/8 баллов, массой тела при рождении — 4 060 г, ростом — 55 см. Неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 1 месяца мама стала отмечать эпизоды учащения дыхания, сопровождавшегося втяжением мышц грудной клетки, кашель, беспокойство ребенка в периоды бодрствования. По данным рентгенографии и КТ ОГК, выполненных по месту жительства, диагностировано объемное образование верхних отделов заднего средостения с накоплением контрастного вещества (рис. 12, 13). При эхокардиографии выявлен открытый артериальный проток (ОАП = 2,5 мм), открытое овальное окно (2 мм). С учетом сочетанной патологии пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования. При физикальном осмотре на момент поступления со-

стояние ребенка было тяжелым за счет нарастающей дыхательной недостаточности (ЧДД 60–70/мин, сатурация — 94 %). По жизненным показаниям выполнена торакотомия, частичное удаление образования заднего средостения и на основании комплексной диагностики верифицирована низкодифференцированная нейробластома без амплификации гена *MYCN* и делеции 1p. Несмотря на выявление опухолевой популяции клеток с экспрессией GD2 в количестве 0,13–0,15 % методом иммунофенотипирования, согласно существующим критериям диагностики [4] это не расценено как метастатическое поражение КМ. При цитологическом и гистологическом исследованиях КМ специфического поражения не определялось. Следует отметить, что несмотря на большой объем опухоли, инициально у пациента имело место лишь незначительное повышение NSE до 24,3 нг/мл, при этом уровень других онкомаркеров (ферритин, ЛДГ, ВМК, ГВК) оставался в пределах возрастной нормы. По результатам сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (МЙБГ) были получены данные за наличие очагового МЙБГ-позитивного образования в верхне-заднем средостении слева. Патологического накопления радиофармпрепарата в других участках тела не выявлено.

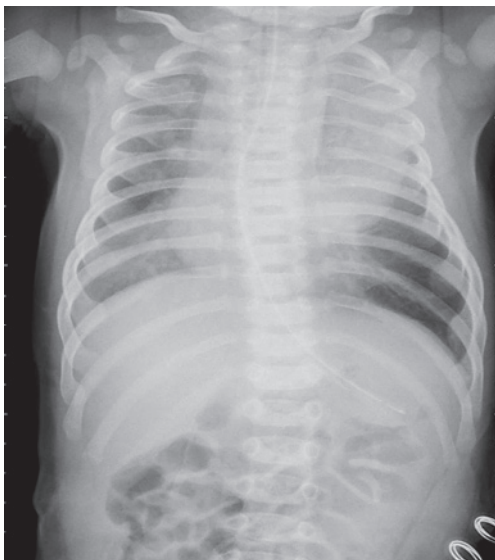


Рис. 12. Рентгенография ОГК: объемное образование верхнего средостения, смещение сердечной тени вправо

Выполненный объем диагностики позволил верифицировать диагноз низкодифференцированной нейробластомы заднего средостения, 2A стадии по INSS, L2 стадии по INRGSS с отсутствием неблагоприятных молекулярно-генетических альтераций, что соответствовало группе низкого риска и определяло тактику динамического наблюдения.

В возрасте 5 месяцев ребенок был повторно госпитализирован с целью коррекции ОАП, сопровождавшегося недостаточностью кровообращения 1 ст. Выполнены повторная торакотомия, лигирование ОАП и частичное удаление остаточного образования заднего средостения. Гистологическое, ИГХ и молекулярно-генетическое исследования ткани опухоли соответствовали первично установленному диагнозу. С учетом отсутствия данных за прогрессирование, пациент был оставлен в группе динамического наблюдения, и показания к противоопухолевой терапии на тот период времени отсутствовали.

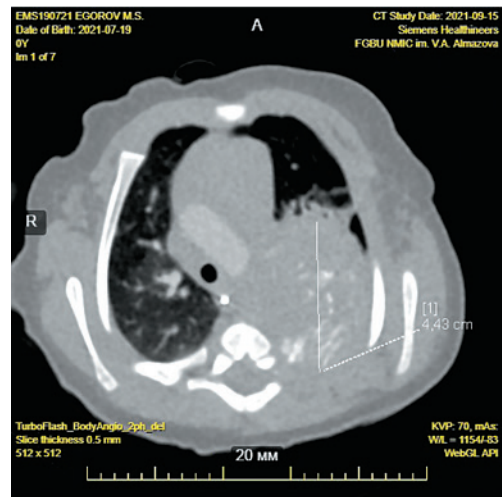
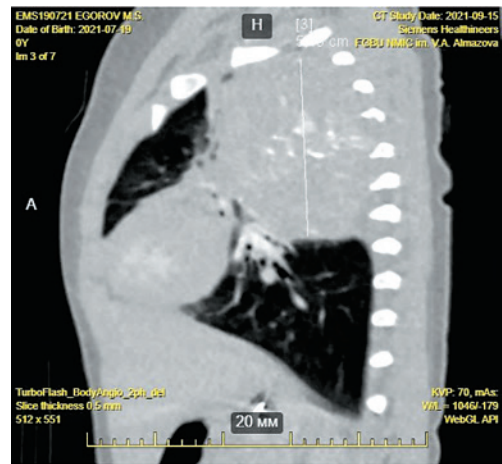


Рис. 13. КТ ОГК: в заднем средостении слева объемное образование размерами 44 x 36 x 52 мм с четкими ровными контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, прилежит к задним отрезкам III–V ребра, к нисходящему отделу аорты, ветви левой легочной артерии, компримирует верхний и нижний долевыми бронхи с образованием субателектаза верхней доли левого легкого

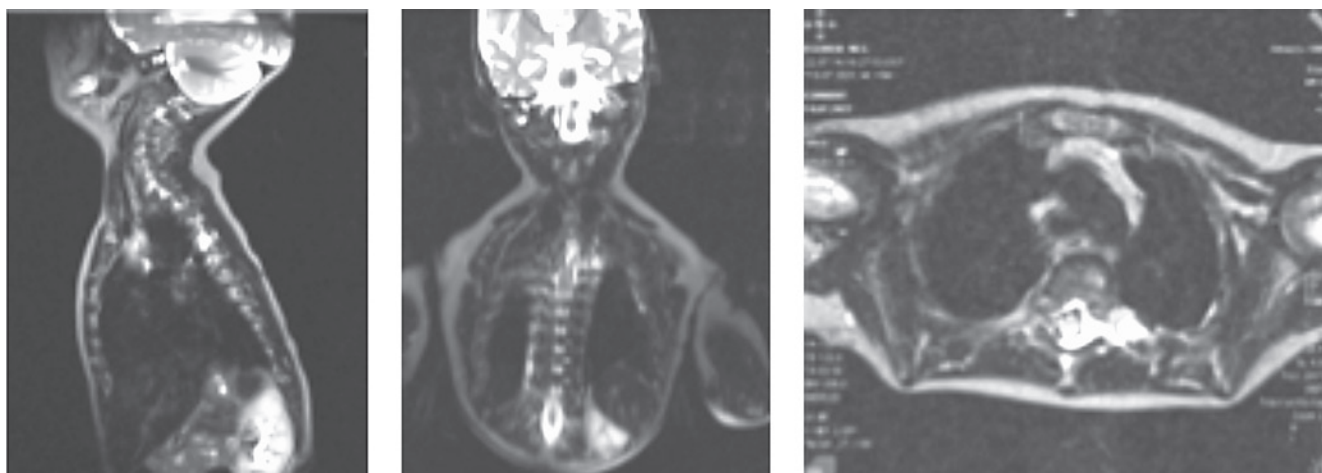


Рис. 14. МРТ средостения: структурные изменения паравертебрально слева в области межпозвонковых отверстий размерами 6 x 5 x 7мм

При плановом обследовании в возрасте 6 месяцев клинически и по данным МРТ диагностировано увеличение надключичного лимфатического узла до 21 x 12 x 15 мм с признаками ограничения диффузии и накоплением контрастного вещества. По результатам биопсии подтвержден метастаз низкодифференцированной НБ без стратифицирующих молекулярно-генетических альтераций, что соответствовало IV стадии заболевания. Следует отметить, что при исследовании КМ опухолевая популяция с экспрессией GD2 сохранялась в минимальном количестве 0,08 % по данным иммунофенотипирования, без определяемой опухолевой популяции клеток при цитологическом и морфологическом исследованиях.

Учитывая возраст пациента менее 18 месяцев и отсутствие амплификации гена *MYCN*, согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 ребенку была показана инициация терапии для группы промежуточного риска. После проведения 6 курсов ПХТ альтернирующими курсами N5/N6 достигнута редукция опухоли на 95 % (рис. 14), что соответствовало частичной ремиссии основного заболевания.

Учитывая возраст ребенка (1 год), была продолжена поддерживающая ХТ по схеме N7 (№ 4) с последующим локальным облучением методом протонной лучевой терапии ввиду невозможности удаления остаточной опухоли. Период наблюдения на момент публикации составил 6 мес., прогноз для жизни благоприятный.

Клинический случай 3

Мальчик Н. от седьмой неотягощенной беременности (предыдущие — замершая беременность, медикаментозные аборт без медицинских

показаний), первых срочных родов с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, массой тела при рождении — 2 680 г, ростом — 49 см. В неонатальном периоде отмечалась гипербилирубинемия новорожденных, получал фототерапию, в остальном без особенностей. В возрасте 11 месяцев мама обратила внимание на образование плотной консистенции в левой височной области, при этом в течение 2 месяцев не обращалась за медицинской помощью. В связи с увеличением образования обратились в стационар, где по данным МСКТ головного мозга, ОГК и ОБП были выявлены множественные очаги с мягкотканым компонентом с накоплением контрастного вещества в костях черепа (лобная, височная, верхняя и нижняя челюсти), объемное образование забрюшинного пространства, патологический очаг в воротах печени. При сцинтиграфии всего тела с Tc-технецием обнаружено специфическое поражение костей свода черепа, орбиты, ребер, позвонков, правой лопатки, подвздошных костей. Была выполнена лапаротомия с частичным удалением опухоли забрюшинного пространства, адреналэктомия, лимфаденэктомия, и на основании комплексной диагностики установлен диагноз низкодифференцированной нейробластомы левого надпочечника с метастазами в кости, печень, костный мозг, лимфатические узлы забрюшинного пространства, 4 стадия по INSS, M стадия по INRGSS, с отсутствием амплификации *MYCN*, делеции 1p, делецией 11q23, группа высокого риска. Все биохимические маркеры НБ (NSE, ЛДГ, ВМК, ГВК) были значимо повышены.

Объем противоопухолевой терапии включал 6 курсов ПХТ первой линии согласно протоколу

ГРОН NB 2017, 3 курса ПХТ 2-й линии (иринотекан/темозолomid) с достижением частичного ответа, радиотерапию МЙБГ с последующей тандемной высокодозной ХТ с аутоТГСК. В посттрансплантационном периоде проведена локальная протонная лучевая терапия и 5 курсов иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в комбинации с курсами дифференцирующей терапии (изотретиноин). Осложнениями лечения были трехростковая аплазия кроветворения, нейтропенический энтероколит, вторичный нефросклероз левой почки. Программная терапия завершена в 2 года 6 месяцев с достижением полной ремиссии. Период без прогрессирования заболевания на момент написания статьи составил 9 месяцев. Тем не менее, учитывая инициальную группу риска заболевания, прогноз остается тревожным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

НБ является самым частым видом злокачественных опухолей у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35 % всех случаев заболевания в этой возрастной группе, характеризуется выраженной клинической и биологической гетерогенностью, что обуславливает трудности своевременной диагностики, различия в тактике лечения и прогнозе заболевания [8, 9]. Во всех из представленных нами случаев диагноз НБ был верифицирован у мальчиков в возрасте до 1 года, при этом каждый из них был уникален.

Клиническая картина при НБ может определяться локализацией первичной опухоли, метастатического поражения и/или проявлениями паранеопластического синдрома [4]. При этом следует отметить большое значение мультидисциплинарного подхода в диагностике НБ с целью верификации гистологического диагноза, стратифицирующих молекулярно-генетических альтераций и правильного стадирования [4]. Важно подчеркнуть необходимость сочетания анатомо-топографических (УЗИ, КТ, МРТ) и функциональных методик визуализации (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ДОФА), позволяющих оценить как размеры и локализацию первичной опухоли, так и распространенность процесса с характеристиками очагов отдаленного метастазирования. Кроме того, указанные радиоизотопные исследования, имея тропность к опухолям нейрогенной природы, будут способствовать проведению дифференциальной диагностики очаговых образований, мониторингу эффективности терапии и исключению рецидива заболевания [10]. На сегодняшний день изуче-

но достаточно большое количество опухолевых маркеров, имеющих высокую практическую ценность как для первичной диагностики, так и определения тактики лечения, мониторинга ответа на противоопухолевое лечение. Биохимические показатели, такие как ЛДГ, ферритин, НСЕ, суточная экскреция катехоламинов с мочой, могут служить маркерами роста опухоли, однако не являются строго специфичными, более того, у ряда больных не будет отмечаться их повышения, что подчеркивает необходимость использования комплексной диагностики [11]. В одном из представленных клинических случаев (№ 2) отсутствовало повышение указанных онкомаркеров, несмотря на наличие НБ больших размеров.

На сегодняшний день очевидно, что основными стратифицирующими факторами для НБ будут являться возраст пациента, стадия заболевания, наличие/отсутствие молекулярно-генетических альтераций (MYCN, 1p, 11q, ALK) [4, 12, 13]. Достигнутый врачами-специалистами по профилю консенсус и разработанные алгоритмы в рамках международных и российских клинических рекомендаций/гайдлайнов позволяют эффективно определять тактику ведения пациентов [4, 17].

НБ отличает ряд уникальных черт, таких как способность к спонтанной регрессии у детей раннего возраста даже с отдаленными метастазами, что нами продемонстрировано в *клиническом случае 1*, дифференцировке (созревание в ганглионеврому) и, напротив, к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию [4, 14] — *клинический случай 3*. При этом надо отметить, что тяжелое состояние в дебюте заболевания и объем распространения опухоли не всегда являются предиктором неблагоприятного прогноза, что также подтверждается нашими клиническими наблюдениями (*клинический случай 1*). Обратной ситуацией могут быть случаи перехода локальных форм заболевания, отнесенных к группе низкого риска, в более агрессивную форму, требующую системной многокомпонентной противоопухолевой терапии (*клинический случай 2*).

Как известно, показания к проведению противоопухолевого лечения и необходимый объем будут значимо варьировать, от минимально интенсивной недлительной терапии, назначаемой с целью купирования жизнеугрожающих симптомов болезни (*клинический случай 1*), до применения высокотоксичных методов многокомпонентного длительного лечения (*клинический случай 2*) [15, 16].

Применение новых технологий в лечении НБ привело к значимому улучшению прогноза для жизни указанной когорты больных, при этом 10-летняя

ОВ по совокупности групп риска на сегодня составляет 65–75 % [18]. Наиболее актуальными остаются вопросы более углубленного изучения биологических особенностей НБ с применением методов секвенирования, суррогатных маркеров прогноза, использования опций таргетной и иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в первой линии у пациентов с неблагоприятными факторами риска [19].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день дифференцированная терапия НБ основана на различиях в клинических и биологических характеристиках опухоли и рассматривается как стандарт оказания медицинской помощи. Это позволяет адаптировать объем и интенсивность противоопухолевого лечения под каждого конкретного пациента с учетом наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза, что значительно не только в аспектах сохранения высоких показателей бессобытийной и общей выживаемости, но и минимизации лекарственно-индуцированной токсичности. Интенсификация терапии НБ с приме-

нием методов ВДХТ с аутоТГСК, а также иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами (динутуксимаб-бета) позволяет достигать приемлемых результатов лечения даже в группах высокого риска с агрессивным течением заболевания. НБ представляет большой интерес для врачей-специалистов всех профилей, и только эффективная работа мультидисциплинарной команды позволит улучшить результаты лечения наших больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

СХЕМЫ ЦИКЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРОТОКОЛА ГРОН НВ 2017 [4]

Цикл N4

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Доксорубин	0,5 мг/кг/сут	15 мг/м ² /сут
Винкрестин	0,025 мг/кг/сут	0,75 мг/м ² /сут макс - 2 мг
Циклофосфамид (ЦФ)	10 мг/кг/сут	300 мг/м ² /сут
Месна	3x2 мг/кг	3 x 60 мг/м ²
Гидратация	50 мл/кг/сут	2000 мл/м ² /сут

Цикл N5с

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Карбоплатин	5,2 мг/кг/сут в/в	160 мг/ м ² /сут в/в
Этопозид	4,2 мг/кг/сут в/в	100 мг/м ² /сут в/в
Виндезин	0,1 мг/кг/сут в/в	3 мг/м ² /сут в/в максимум 6 мг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N5

	Младенцы ≤ 1 года или дети <10 кг	Дети ≥ 1 года
Цисплатин	1,3 мг/кг/сут в/в	40 мг/м ² /сут в/в
Этопозид	4,2 мг/кг/сут в/в	100 мг/м ² /сут в/в
Виндезин	0,1 мг/кг/сут в/в	3 мг/м ² /сут в/в максимум 6 мг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N6

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Винкристин	0,05 мг/кг/сут	1,5 мг/м ² /сут максимум 2 мг
Дакарбазин	6,7 мг/кг/сут	200 мг/м ² /сут
Ифосфамид	50 мг/мг/сут	1500 мг/м ² /сут
Доксорубицин	1 мг/кг/сут	30 мг/м ² /сут
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Месна	30 мг/кг/сут	900 мг/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N7

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Циклофосфамид	5 мг/кг/сут	150 мг/м ² /сут
Месна	3 x 1 мг/кг	3 x 30 мг/м ²

Цикл N8

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Топотекан	0,033 мг/кг/сут	1,0 мг/м ² /сут
Циклофосфамид	3,3 мг/кг/сут	100 мг/м ² /сут
Этопозид	3,3 мг/кг/сут	100 мг/м ² /сут
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Месна	3 x 0,7 мг/кг	3 x 20 мг/м ²
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

МЕС

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года и > 10 кг
Мелфалан	1,5 мг/кг/сут	45 мг/м ² /сут
Этопозид	40 мг/кг/сут	40 мг/м ² /сут
Карбоплатин	16,6 мг/кг/сут	500 мг/м ² /сут
ГСК	≥ 2 x 10 ⁶ CD34 клеток/кг	≥ 2 x10 ⁶ CD34 клеток/кг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

BuMeI

	Младенцы ≤1 года или дети <10 кг	Дети ≥1 года и >10 кг
Бусульфан	<9 кг 1 мг/кг, 9-<16 кг 1,2 мг/кг, 16–23 кг 1,1 мг/кг, >23–24кг 0,95 мг/кг, >34кг 0,8мг/кг на 1 введение	
Мелфалан	140 мг/м ² /сут	140 мг/м ² /сут
Гидратация	3000 мл/м ² /сут	3000 мл/м ² /сут
Клоназепам	0,025–0,1мг/кг/сут	0,025–0,1мг/кг/сут
ГСК	≥ 2 x 10 ⁶ CD34 кл/кг	≥ 2 x 10 ⁶ CD34 клеток/кг
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):97–120.
2. Yang RK, Sondel PM. Anti-GD2 Strategy in the treatment of neuroblastoma. *Drugs of the Future* 2010;35(8):665–673. DOI: 10.1358/dof.2010.35.8.1513490.
3. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013). In: Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics (IMBEI) at the Universtiy Center of the Johannes Gutenberg University; 2014.
4. Simon T, Hero B, Schulte JH, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017;229:147–167. DOI: 10.1055/s-0043-103086.
5. Nour-Eldin NE, Abdelmonem O, Tawfi k AM, et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma:

MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging* 2012;30(7):893–906. DOI: 10.1016/j.mri.2012.02.028.

6. Терновая Е.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. и др. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(3):31–43.
7. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):298–303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876. Epub 2008 Dec 1. PMID: 19047290; PMCID: PMC2650389.
8. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411. DOI: 10.1038/nrc3526.
9. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:125–43. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x.

10. Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al. Integrated imaging using MRI and 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *American Journal of Roentgenology*, 2003;181(4):1115–1124. DOI:10.2214/ajr.181.4.1811115.
11. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78.
12. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2):289–97. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
13. London WB, Boni L, Simon T, et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*, 2005. 228(1–2):257–66. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.12.054.
14. Garrett M, Brodeur. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):277–286. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2.
15. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma. *JAMA*. 2019;322(8):746–755. DOI: 10.1001/jama.2019.11642.
16. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3008–3017. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
17. Клинические рекомендации. Нейробластома, дети. НОДГО, 2020.
18. Berthold F, Ernst A, Hero B, et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer*. 2018;119: 282–290. DOI: 10.1038/s41416-018-0169-8.
19. Cañete A. High-risk neuroblastoma: where do we go? *Annals of Oncology*, 2020;31(3):326–327. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.12.003.

Информация об авторах:

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диникина Юлия Валерьевна., к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующий НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lapaeva Svetlana I., hematologist Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre.