

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ У ДЕЦА

клинично ръководство,
основано на доказателства

Варна, 2015



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2015

доц. д-р Александър ЙОНКОВ

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

д-р Ангелина СТОЯНОВА

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

д-р Боряна АВРАМОВА

СБАЛДОХЗ – София

доц д-р Боян БАЛЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

доц. д-р Валерия КАЛЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Веселина КОЛЕВА

МБАЛ Токуда – София

д-р Даниела АНТОНОВА

УМБАЛСМ Пирогов – София

доц. д-р Добрин КОНСТАНТИНОВ

СБАЛДОХЗ – София

дроф. д-р Драган БОБЕВ

СБАЛДОХЗ – София

доц. д-р Елица ЕНЧЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Иван МУМДЖИЕВ

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

д-р Иван ЩЪРБАНОВ

СБАЛДОХЗ – София

проф. д-р Искра ХРИСТОЗОВА

СБАЛДОХЗ – София

д-р Йордан ПАЛАШЕВ

УМБАЛ Св. Ив. Рилски – София

д-р Красимир МИНКИН

УМБАЛ Св. Ив. Рилски – София

доц. д-р Людмила АНГЕЛОВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Мая ЙОРДАНОВА

СБАЛДОХЗ – София

доц. д-р Маргарита КАМЕНОВА

УМБАЛСМ Пирогов – София

доц. д-р Мария СПАСОВА

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

доц. д-р Мария ЦАНЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Милена БЕЛЧЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Надя ДИМИТРОВА

СБАЛО – София

доц. д-р Павел БОЧЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

проф. д-р Пенка СТЕФАНОВА

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

доц. д-р Радка КЪНЕВА

Медицински университет – София

д-р Христина ХРИСТОЗОВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

доц. д-р Христо ШИВАЧЕВ

УМБАЛСМ Пирогов – София

д-р Цвятко ГЕОРГИЕВ

УМБАЛСМ Пирогов – София

доц. д-р Явор ЕНЧЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

д-р Яна БОЧЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	9
1.1. Симптоми и признаци при невробластом	9
1.2. Оценка на генетичен и фамилен риск	12
1.3. Скрининг за невробластом	19
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	21
2.1. Образни изследвания	21
2.1.1. Ехографско изследване.....	21
2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	23
2.1.3. Нуклеарномедицинско изследване.....	29
2.2. Лабораторни маркери за диагноза и мониториране на невробластом.....	34

2.3. Морфологични изследвания	39
2.3.1. Биопсични техники.....	39
2.3.2. Патологична диагноза и класификации	42
2.4. Молекулярногенетични изследвания и биологично субтипизиране	54
3. СТАДИРАНЕ.....	63
3.1. INSS- и INRGSS-стадиране.....	63
3.2. Стратификация на риск при невробластом.....	67
3.3. Оценка на общо състояние (пърформанс статус)	72
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	75
4.1. Хирургия при нисък и междинен риск	75
4.2. Хирургия при висок риск	78
4.3. Хирургия при локорегионален рецидив.....	80

5. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	83
5.1. Химиотерапия при нисък и междинен риск	83
5.2. Химиотерапия при висок риск	89
5.3. Химиотерапия при стадий 4S.....	93
5.4. Химиотерапия при рецидив	95
5.5. Имуно- и диференцираща терапия	101
5.6. Терапевтична интензификация	106
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	111
6.1. Конвенционално лъчелечение.....	111
6.2. Радионуклидно лъчелечение	117
7. КОМПЛЕКСНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СПЕЦИФИЧНИ СИТУАЦИИ	123
7.1. Поведение при стадий 4S	123

7.2. Поведение при паранеопластични синдроми – опсомиоклонус и VIP-ома синдром	127
7.3. Поведение при медуларна компресия	131
8. ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....	133
8.1. Контрол на симптоми.....	133
8.2. Контрол на фебрилна неутропения.....	139
8.3. Профилактика на пневмоцистна пневмония и хепатовенооклузивна болест	146
9. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ	151
9.1. Алгоритъм за наблюдение след приключено лечение	151

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на детски невробластом от осем медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по детска хирургия, Българско дружество по детска хематология и онкология, Българско дружество по патология, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по генетика на човека, Българско дружество по клинична лаборатория и Гидия на лъчетерапевтите в България.

Нуждата от национално ръководство за поведение при невробластом у деца е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската педиатрична онкология. Честотата на тумора е около 7% от всички злокачествени болести на възраст от 0 до 14 години и е на трето място след малигнените хемопатии и злокачествените неоплазми на централна нервна система. Около 35% от случаите се диагностицират при деца под 1 година, а 97% – под 10-годишна възраст. Заболяемостта в Европа е 9.8/1000000, в България – 5.0/1000000.¹ Петгодишната преживяемост на деца с невробластом, диагностициран през периода 2000-2007 г. в Европа, е 70.6% и варира от 61.6% в Източна Европа до 79.6% в Северна Европа.²

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при невробластом в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при невробластом: детски онкохирурзи, детски онкохематолози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер и никое негово становище не е задължително.

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при невробластом у деца е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерта, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)³, и към тях са добавени акценти за добра практика.

Нива на доказателственост

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

Степени на препоръчителност

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System. Available at: www.acciss.iarc.fr
2. Gatta G, et al. for the EURO CARE Working group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (1): 35-47
3. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Available at: www.cebm.net/index.aspx?o=5653

1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ*Искра Христовова, Драган Бобев*

Невробластомът (НБЛ) е най-честият детски ембрионален тумор, произхождащ от примитивните клетки на симпатиковата нервна система и медуларната част на надбъбречна жлеза. Съставлява 8-10% от детските неоплазми. От 25% до 35% от случаите се наблюдава до еднагодишна възраст и до 75% – до четиригодишна възраст; само в 3% са в над десетгодишна възраст. Могат да заболят новородени и кърмачета (вроден НБЛ). Най-честа локализация е абдоминалната – 65-70% от случаите; медиастиналната локализация е 15%, шийната – 4%, гръбначномозъчни ганглии – 8% и олфакторен апарат – 1%. Могат едновременно да възникнат и множество първични тумори до 2% от случаите, понякога с различна диференциация.^{1, 2, 4, 5}

Клиничната симптоматика е много разнообразна и се определя от локализацията и големината на първичния тумор, разпространението на метастазите и от клиничните признаци от общ характер.^{1, 2, 6, 7} Клиничната картина в началните стадии е оскъдна, изявени признаци почти липсват. При диагностицирането на тумора най-често преобладават признаци, свързани с налични метастази. Разнообразните клинични признаци се обединяват в три групи симптоми.

Специфични клинични признаци, свързани с локализация на първичния тумор. Симптомите са резултат на притискане или разрушаване на органи от първичния тумор. Тъй като НБЛ възниква навсякъде, където има структури на симпатикова нервна система, клиниката може да бъде разнообразна. При вътрекоремна локализация се наблюдава тежест, болки в корема, увеличение или асиметрия, опипваща се туморна формация в корема, разширена венозна мрежа, рядко асцит. При вътрегърдна и шийна локализация се наблюдава кашлица, задух, рядко цианоза, туморна формация в областта на шия. При първичен НБЛ, произхождащ от обонятелния орган (естезионевробластом), се наблюдава затруднено дишане, нарушение в обонянето, горна фарингеална обструкция.

Характерна за НБЛ е неврологична и невровегетативна симптоматика: синдром на *Claude Bernard-Horner* (птоза, миоза, енофталам на засегнатата област при шийни и медиастинални форми); температурна разлика в двете лицеви половини и в крайниците; при НБЛ, произхождащи от гръбначномозъчни ганглии – тазоворезервоарни нарушения на микция и дефекация, радикулерни признаци, долна вяла параплегия до пълна напречна парализа вследствие на компресия на гръбначен мозък.^{2, 6}

Клинични прояви от метастази. Невробластомът метастазира по хематогенен и лимфен път. Диагностицира се с метастази, преимуществено в кости – в 50-60%, при поставяне на диагноза. Освен хематогенни метастази в кости и костен мозък, често се локализират и в черен дроб, кожа, окосмена част на глава, ретробулбарно пространство. По-рядко се наблюдават лимфогенни метастази в медиастинални и периферни лимфни възли. Понякога, при напреднала болест с по-дълга еволюция, се срещат метастази и в бели дробове, което е рядко. Като изключение могат да се появят метастази в менинги. До 5% от случаите с метастатичен НБЛ е невъзможно да се открие първичен тумор, т.нар. НБЛ с неизвестна първична локализация.^{1, 2}

Характерни и чести клинични признаци са болки в кости вследствие на метастази (синдром на *Hutchinson*). При костномозъчно засягане се наблюдава изразена анемия, по-рядко – хеморагичен синдром и повишен риск от инфекции. Понякога при напреднала болест се наблюдават линейни екхимози по клепачи под форма на очила. При чернодробни метастази (синдром на *Papper*) се демонстрира хепатомегалия. При метастатично инфилтриране на меки тъкани на орбити се наблюдава едностранно или двустранно протрузио. При малки деца, под 12-месечна възраст, могат да се появят кожни синкаво-виолетови метастатични туморчета в подкожието (синдром на *Smith*).² Въпреки че НБА е тумор с невrogenен произход, изключително рядко метастазира в мозък.^{1,2}

Клинични признаци от общ характер. При случаи в напреднал клиничен стадий се наблюдава слабост, безапетитие, отслабване, повишаване на температура, потливост.

Водна диария със загуба на електролити (дехидратация с хипокалиемия), като следствие на повишена секреция на вазоактивен интестинален полипептид VIP (*vipoma*-синдром), се среща при абдоминални тумори в 1% от случаите, по-често при по-зрели ганглионевробластоми. Повишената секреция на катехоламини води до тахикардия, главоболие, повръщане и гадене, червен дермографизъм, непостоянна артериална хипертония. Рядко се наблюдава клиника на *myasthenia gravis*. Характерен симптом за НБА е проява на миоклонусна опсомиоклония или т.нар. синдром на танцуващите очи и танцуващите крака; наблюдава се в 2% от случаите, обикновено при деца в ранна възраст.² Проявите на катехоламинова интоксикация, както и синдромите на *vipoma* и на танцуващите очи и танцуващите крака, са обособени в отделна група прояви, наречени паранеопластични симптоми, които с оперативното отстраняване на тумора се негативират.¹⁻³

C

При симптоматични пациенти (опипващ се кореман тумор, доказан ехографски, белодробна симптоматика с тумор в медиастинум, визуализиран рентгенографично, осалгии, неврологична симптоматика (синдром на *Claude Bernard-Horner*, парези, плегии, опсомиоклонии), хронична водна диария с електролитни загуби, синдроми на *Hutchinson*, *Papper* и/или *Smith*) се препоръчва незабавно консултиране с детски онкохематолог за диагностика на евентуален невробластом.



- При наличие на солидна туморна формация при деца, особено под четиригодишна възраст, трябва да се обсъжда възможност за невробластом.
- При съмнение за невробластом децата в България трябва да се насочват за уточняване към специализираните клиничните структури по детска онкохематология и детска хирургия в София, Пловдив и Варна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Христозова И. Невробластом. В: Злокачествени тумори в детската възраст – прогностични фактори и лечебни резултати. (С) Докт. дис. (2005): 26-32; 94-124.
2. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Ed. By Pizzo PA and Poplack D.G. Lippincott Williams & Wilkins. 5th ed.(2006): 933-970
3. Castel V, et al. Molecular Biology of Neuroblastoma. *Clin Transl Oncol* 2007; (9): 478-483
4. Gatta G, et al. EURO CARE Working group. Childhood cancer survival in europe 1999-2007. Results of EURO CARE-5 – A Population based Study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (1): 35-47
5. Heck JE, et al. The Epidemiology of Neuroblastoma: a Review. *Pediatr Praenatal Epidemiol* 2009; (23): 125-143
6. London WB, et al. Clinical and biological features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: A report from International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3286-3292
7. Maris JM, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-2120

1.2. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН И ФАМИЛЕН РИСК

Людмила Ангелова, Радка Кънева

Заболеваемостта при невробластом (НБЛ) варира между 5-10 на милион деца на година. Има лек превес в броя на болните момчета. Няма расови различия в честотата, но има в туморната биология – установено е, че афроамериканците са предразположени да имат по-висок риск за развитие на болестта и по-чест фатален изход. Средната възраст на диагностициране е около 18 месеца, като 50% от пациентите са диагностицирани до двегодишна възраст, а 90% – преди 6-годишна възраст.¹

Рискови фактори и начин на унаследяване. Както и други тумори, НБЛ се появява, когато възникнат генетични мутации в критични гени, контролиращи клетъчния растеж, делене (пролиферация) и зреене (диференциация), позволявайки клетките да нарастват и да се делят неконтролирано, формирайки тумор. В повечето случаи те са придобити и се наричат соматични мутации; налични са само в определени клетки и не се унаследяват. Когато НБЛ е свързан със соматични мутации, той се нарича спорадичен; необходими са поне две соматични мутации, за да се предизвика спорадичен НБЛ. Много по-рядко гени мутации, които увеличават риска за развитие на тумор, могат да бъдат унаследени от родителска гаметата; в тези случаи състоянието се нарича фамилен НБЛ. Тази форма има автозомно-доминантен ход на унаследяване, т.е. унаследява се един алел от мутирал ген във всяка клетка, повишавайки се риска за развитие на болест. Присъствието на мутирал алел предразполага за развитие на НБЛ, но е необходима допълнителна соматична мутация, за да се развие болест. Във всички случаи унаследяването протича с непълна пенетрантност поради това, че не всеки, който унаследи мутантен алел на ген от родител, развива НБЛ. Фамилната

форма се среща рядко – около 1-2% от пациентите имат фамилна история. Характеризират се с много ранна възраст (9 месеца при диагностициране) и мултифокалност в 20% от първичните НБЛ. Мултифокалният НБЛ най-често има добра прогноза.² Герминативни патогенни варианти в *ALK* и *RHOX2B* гените са най-честата причина за фамилен НБЛ.^{3,4}

***ALK*-свързан фамилен НБЛ.** *ALK*-генът се намира в близост до *MYCN* в късото рамо на 2p-хромозома и дава инструкции за кодиране на протеин, наречен анапластична лимфом-киназа.^{3,5} Макар че специфичната функция на този протеин не е известна, той изглежда играе важна роля в клетъчната пролиферация. Смята се, че първопричина за фамилния НБЛ е именно герминативно-клетъчна мутация в *ALK*-гена.³ Хетерозиготни герминативни мутации в *ALK* са най-честата причина за фамилно предраположение към НБЛ, открити при около 80% от случаите.¹ *ALK*-свързаните НБЛ тумори се дължат на хетерозиготна герминативна *ALK*-активираща патогенна мутация в тирозин-киназия домейн на белтъка, която предразполага към развитие на тумори.⁶ Носителите на хетерозиготна герминативна патогенна мутация в *ALK*-гена са с повишен риск да развият различни тумори, както бенигнени, така и малигнени, включващи НБЛ, ганглионевробластом и ганглионевром. Няма точни данни какъв процент от носителите на герминативни мутации ще развият невробластен тумор през живота си. Наличните данни от 10 семейства с *ALK*-свързани невробластни тумори предполагат пенетрантност при този синдром около 57%.⁷ Рискът за развитие на тумори е най-висок в ранна детска възраст и намалява през детството. Индивиди с фамилен НБЛ се разболяват на по-ранна възраст (около 9 месеца) в сравнение с тези без фамилно предраположение (2-3-годишна възраст).⁸

Насочващи находки. Предразположение за *ALK*-свързан НБА трябва да се предполага при индивид с невробластен тумор (НБА, ганглионевробластом, ганглионевром); наличие на множествени невробластни тумори – синхронни или матахронни; фамилна история при един или повече родственици с един от тези невробластни тумори.³ Както бенигнени, така и малигнени тумори могат да се появят в едно семейство.

Множествени първични тумори. Индивиди с фамилен НБА имат по-голям от средния риск да развият множествени първични тумори.^{3,8} Те може да бъдат билатерални адренални тумори или множествени извънадренални тумори, появяващи се на местата на симпатикови ганглии. Тези тумори могат да са както синхронни, така и матахронни.⁹

Прогноза. Поради редките случаи на фамилни НБА тумори не е налична статистически значима информация за изхода от болестта при болни, носители на *ALK*-герминативна мутация. Макар че са докладвани случаи на носители на мутация с дълък срок на обща преживяемост, няма проспективни изследвания, които да сравняват обща преживяемост при пациенти с герминативна мутация в *ALK*, сравнени с останалите пациенти с НБ.^{8,10} Останалата част от фамилните случаи се дължат на хетерозиготни герминативни патогенни варианти в *PHOX2B*. Този ген кодира протеин, който е важен за формиране и диференциране на нервните клетки. Смята се, че мутациите влияят на протеиновия продукт, промотиращ нервноклетъчна диференциация, и в резултат водят до излишък от незрели нервни клетки и НБА.

PHOX2B-свързан фамилен НБА. Герминативни *PHOX2B* -патогенни варианти най-често се появяват асоциирани с фамилен НБА и болести, свързани с развитието на невралния кръст, като болестта на *Hirschsprung*, намалена езофагиална подвижност, вроден централен хиповентилационен синдром.^{3,4} Ако във фамилната или медицинската история на индивида има заболявания на развитието на невралния кръст или специфични фациални белези, вероятно е той да е носител на герминативен *PHOX2B*-патогенен вариант, а не *ALK*-вариант.

Неврофиброматоза тип 1 (NF1). В сравнение с общата популация децата с NF1 имат повишен риск от развитие на различни болести, включващи невробластом и тумори на периферната невронална обвивка.¹¹ Заболяването се унаследява автосомно-доминантно. Половината от засегнатите индивиди с NF1 са носители на *de novo* патогенен вариант в гена *NF1*.

Синдром на Beckwith-Weidemann (BWS). Пациенти с BWS са с повишен риск да развият ембрионални онкологични болести, включително и НБА¹², тумор на *Wilms*, хепатобластом и рабдомиосарком. Синдромът се асоциира с абнормна регулация на генната транскрипция на имринтен домейн на хромозома 11p15.5, която може да се предизвика от различни генетични механизми: абнормно метилиране на един или два различно метилирани региона, родителска унипарентна дизомия или мутация в *CDKN1C*-гена. Обичайно се появява при отделни случаи, но може да бъде унаследен като автосомно-доминантна болест. Други гени и мутации, водещи до туморни синдроми, в които НБА е главен асоцииран тумор, са предствени в Табл. 1.

Таблица 1. Генетични синдроми с невробластом, като главен асоцииран тумор.

Символ	Име	Туморен синдром	Начин на унаследяване	Главна асоциация с тумор
GPC3	Glypican 3	Синдром на <i>Simson-Golabi-Behmel</i>	X-свързано рецесивно	невробластом
HRAS	v-Ha-ras (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)	Синдром на <i>Costello</i>	Автозомно-доминантно	невробластом
PALB2	Partner and localizer of BRCA2	Анемия на <i>Fanconi</i> (N) (биалелни мутации)	Автозомно-доминантно (биалелни мутации)	невробластом
RHOX2B	Paired-like homeobox 2b		Автозомно-доминантно	невробластом
ATRX	Chromatin-remodeling complex	Алфа-таласемия и умствена изостаналост	X-свързано	невробластом

Поставяне на диагноза, скрининг и генетично консултиране. *ALK*-свързано предразположение към НБЛ тумор се установява чрез генетично изследване, идентифициращо хетерозиготна патогенна мутация в *ALK*-гена, в тирозин-киназия домейн, за която се знае или предполага, че променя тирозин-киназната функция. Молекулярно-генетичното изследване за герминативна мутация в *ALK*- и други гени се извършва чрез секвенционен анализ. Налице са определени препоръки за изследване на герминативни патогенни *ALK*-варианти. ⁹ Показания за тестване на герминативни *ALK*-патогенни варианти са: (1) всички деца с документирани соматични *ALK*-патогенни мутации при НБЛ тумор; (2) пациент с НБЛ тумор, който има поне един родственик от първа степен с НБЛ тумор. Герминативни *ALK*-патогенни варианти е еднакво вероятно да бъдат идентифицирани при индивиди с кой да е от трите вида НБЛ тумори и независимо от стадия на malignения НБЛ ¹³; (3) пациент с НБЛ тумор и фамилна история за НБЛ тумори, която не е

проява на болести на невралния кръст, като болест на *Hirschsprung* или централен хиповентилационен синдром, които предполагат мутация в *RHOX2B*; (4) единичен случай в семейство с билатерален НБЛ или мултифокални първични НБЛ тумори. ⁹ Не се препоръчва изследване за герминативни *ALK*-патогенни варианти при пациент с невробластен тумор и далечни родственици (≥ 2 степен) с фамилна история за НБЛ тумори. ³

Мотиви за изследване на соматични патогенни ALK-варианти. Някои институции изследват туморите на всички деца с НБЛ; други изследват туморите при рецидив или прогресия, основно свързано с възможности за *ALK*-насочена терапия, а не с цел идентифициране на тези с повишен риск за носителство на герминативен *ALK*-патогенен вариант. Няма консенсус за провеждане на скрининг на деца, носители на герминативни *ALK*-мутации, тъй като скринингът не подобрява изхода от НБЛ.

Изследване на родственици с повишен риск за носителство. Препоръчително е да се изследват сиблингите на пациента с идентифицирана патогенна *ALK*-мутация, които са под 10-годишна възраст по време на диагнозата на пробанда, както и всички, родени в следствие сиблинги, за да се установят носителите на мутация. За тях ранното откриване на болестта и иницирането на подходяща терапия ще подобри изхода и качеството на живот.

Генетично консултиране. За оценка на риска се препоръчва генетично консултиране на всички пациенти и тяхните семейства, в които е открита герминативна мутация в *ALK*, свързана с предразположение за развитие на НБЛ. Възможно е извършване на пренатална диагностика при повишен риск. Трябва да се има предвид, че когато повишеният риск е свързан с болест, която не засяга интелекта и за която има някакво лечение, пренаталната диагностика не е общоприета. Около 6-10% от спорадичните НБЛ носят соматични *ALK*-активиращи мутации и още 3-4% – висока честота на *ALK*-генна амплификация.⁶ Мутациите водят до конститутивно фосфорилиране на *ALK* с дисрегулация на клетъчните сигнали и неконтролирана пролиферация на *ALK*-мутантни НБЛ. От тук следва, че подтискането на *ALK*-киназата е потенциален прицел за лечение при деца, чиито тумори имат *ALK*-мутация или амплификация.

Отговор към терапия. Предклинични данни показват, че отговорът към персонализирана терапия може да зависи от присъствието или отсъствието на специфични соматични мутации в тумора. Тумори с определени сомативни патогенни *ALK*-варианти са сравнително резистентни към *crizotinib*, докато други варианти са свързани с чувствителност към него. Вариантът p.Arg1192Pro е с междинна чувствителност.¹⁴ Тези данни са потвърдени и в други изследвания на клетъчни линии, носещи мутация

p.Arg1275Gln⁴, които са по-чувствителни към *ALK*-инхибитори от клетъчни линии, при които се намира друга мутация p.Phe1174Leu, или от клетъчни линии без мутации в *ALK*.¹⁵ Клетъчната линия с най-голяма чувствителност към фармакологично инхибиране е с високо ниво на амплификация на *ALK*. Клинична корелация при засегнати индивиди с НБЛ тепърва трябва да бъде установена.^{15,16} Последващи фаза II и III клинични проучвания за НБЛ ще включват молекулярно-генетично изследване за *ALK* на всички участващи индивиди. Вариантът p.Phe1174Leu, асоцииран с амплификация на онкогена *MYCN*, е открит като соматичен патогенен вариант при 30% от спорадичните НБЛ, които имат патогенна мутация в *ALK*¹⁵; пациентите с този патогенен вариант са с по-лоша прогноза спрямо тези само с амплификация на *MYCN*.⁴

Генетични и геномни промени, свързани с НБЛ. Невробластомът се характеризира с хетерогенност на клинични и биологични характеристики, свързан с изключителна генетична хетерогенност, както и разлики в протичане и прогноза. Клиничната хетерогенност корелира с голям брой биологични фактори, като възраст, стадий, неблагоприятна хистопатология, генетични и хромозомни аномалии, като молекулярните му основи са в процес на интензивни проучвания.

***MYCN*-амплификация.** Първият идентифициран генетичен фактор е амплификация на *Ntmyc* (*MYCN*), свързан с неблагоприятна прогноза и агресивно протичане и лошо ниво на преживяемост дори при локализирана болест.¹⁷ Около 20-25% от пациентите с НБЛ имат допълнителни копия на *MYCN*-гена, феномен, наречен генна амплификация.

Сегментни хромозомни аберации. Структурните хромозомни промени, неразкрити при диагностициране, могат да бъдат открити в НБЛ при влошаване, което пред-

полага, че клинично сигнификантна туморна прогресия е свързана с натрупване на структурни хромозомни промени.¹⁸ Докладвани са хромозомни промени, включващи делеции на хромозоми 1p, 3p, 4p и 11q, в които се предполага, че са локализирани тумор-супресорни гени, както и придобиване/амплификации на хромозоми 1q, 2p и 17q, носещи вероятни онкогени.

Спектър на соматични мутации. С навлизането на методите за цялостно геномно новогенерационно секвениране бяха идентифицирани сравнително малко рекурентни соматични мутации, но бяха открити други генетични дефекти, асоциирани с високорискови тумори, като хромотриписис. Последният представлява масивно геномно пренареждане, включващо множество хромозоми, което се наблюдава при 18% от НБЛ във висок стадий.^{19,20} Хромотриписисът се асоциира с *MYCN*-амплификация, лоша прогноза, 1p загуба на хетерозиготност и засяга гени, свързани с патогенезата на НБЛ. В допълнение, структурни пренареждания в гени, свързани с невритогенезата, се наблюдават при високостадийни тумори без *MYCN*-амплификация, което може да обясни агресивното им поведение.

При определяне на спектъра на соматични мутации в пациенти с високорискови НБЛ (TARGET-инициатива) с помощта на пълно геномно, екзомно и транскриптомно секвениране са открити генни мутации, включващи *ALK* (9.2%), *PTPN11* (2.9%), *ATRX* (2.5%, и в допълнение 7.1% са с фокални делеции), *MYCN* (1.7%) и *NRAS* (0.8%). Редки, вероятно патогенни герминативни мутации, се откриват при *ALK*-, *CHEK2*-, *PINK1*- и *BARD1*-гените. Промени и в други гени са свързани с развитие на НБЛ, като *ERBB2*, *KIF1B*, *LMO1*.^{21,26} В допълнение, хромозомни делеции и промени в секвенции на гени,

участващи в ремоделиране на хроматиновата структура *ARID1A* и *ARID1B*, са открити при 11% от изследваните тумори в друго изследване и се асоциират с ранна неуспешна терапия и намалена преживяемост.²²

***ATRX*-ген.** Въвлечен е в епигенетично геномно инактивиране и определяне на теломерна дължина. Мутации в него (без *MYCN*-амплификация) са свързани с по-голяма възраст на диагностициране в подрастващи и младежи с метастатичен НБЛ, по рядко е при по-малки деца и изобщо не се срещат при деца от 0 до 18 месеца. Свързани са винаги с фенотип на X-рецесивна алфа-таласемия с умствено изоставане. Не е ясно дали мутация в този ген може да бъде независим прогностичен фактор.²³ При изследване чрез цялостно геномно секвениране на резистентни на химиотерапия и рецидивиращи НБЛ се установява висока честота (78%) на мутации в гени, активиращи RAS/MAPK сигналния път.²⁴

Геномни асоциативни изследвания при деца със спорадичен НБЛ откриват множество единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), свързани с предразположение и с висок риск за развитие на тумори.²⁵ Те са свързани с локуси 6p22 и локализирания в него *FLJ22536*-ген, 2q25 и *BARD1*-ген – партньор на *BRCA1*-гена, свързан с фамилен карцином на гърда и яйчници. Друг асоцииран локус е 11p15, в който е локализиран *LMO1*-ген – протоонкоген, кодиращ транскрипционен активатор. Дупликации в този локус се откриват при 12% от първичните НБЛ и се асоциират с по-напреднал стадий. Полиморфизъм в интрон на *LIN28B* на 6q21 се асоциира със свръхекспресия на РНК-свързващ белтък LIN28B, която е доказан прогностичен фактор за преживяемост, независимо от статус на *MYCN* и *ALK*, възраст и стадий.

В

- Препоръчва се генетично изследване за наличие на герминативни патогенни мутации в *ALK*-гена при наличие на едно от следните условия: (1) пациент с документирана соматична *ALK*-патогенна мутация при невробластен тумор; (2) пациент с невробластен тумор, който има поне един родственик от първа степен с невробластен тумор; (3) единичен случай в семейство с билатерален или мултифокален първични невробластни тумори.
- При фамилен невробластом, асоцииран с вроден централен хиповентилационен синдром, болест на *Hirschsprung* или намалена езофагеална подвижност, е показано изследване за *PHOX2B*-ген.

С

Препоръчва се изследване за соматични мутации в *ALK*-гена при тумори на пациенти с невробластом като предиктивен маркер за възможна персонализирана терапия с *ALK*-инхибитори.



- При всички семейства с идентифицирани герминативни мутации, свързани с развитие на невробластом, е уместно генетично консултиране.
- Резултатите от генетичните изследвания се интерпретират от мултидисциплинарен екип, включващ специалисти по молекулярна биология, медицинска генетика, клинична патология и онкология.
- При установен герминативен патогенен вариант при пациент с фамилен невробластен тумор на изследване подлежат и неговите родственици с повишен риск за носителство, най-вече сиблингите на пациента, с цел ранна диагностика и терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999
2. Greengard EG, Park JR. *ALK*-related neuroblastic tumor susceptibility. *Gene Reviews* 2010; [Updated 2015 Apr 9]
3. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455: 930-935
4. Azarova et al. Emerging importance of *ALK* in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 267-275
5. Iwahara et al. Molecular characterization of *ALK*, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14 (4): 439-449
6. Janoueix-Lerosey I, et al. Somatic and germline activating mutations of the *ALK* kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455: 967-970

- Eng C. Cancer: A ringleader identified. *Nature* 2008; 455: 883-884
- Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 97-120
- Bourdeaut F, et al. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 291-297
- Carén H, et al. High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumours. *Biochem J* 2008; 416: 153-159
- Brems H, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-515
- DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400
- Liu Z, Thiele CJ. ALK and MYCN: when two oncogenes are better than one. *Cancer Cell* 2012; 21: 325-326
- Mossé YP, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 472-480
- Wood AC, et al. Inhibition of ALK mutated neuroblastomas by the selective inhibitor PF-02341066. Abstract 10008b. Orlando, FL: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2009
- Carpenter EL, Mossé YP. Targeting ALK in neuroblastoma--preclinical and clinical advancements. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 391-399
- High risk neuroblastoma study 1.5 of SIOP-EUROPE (SIOPEN) – Societe Internationale D'Oncologie pediatrique, 2011
- Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Ribeiro A, et al. Accumulation of segmental alterations determines progression in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (19): 3122-3130
- Molenaar JJ, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurotogenesis genes. *Nature* 2012; 483: 589-593
- Ambros IM, et al. Ultra-High density SNParray in Neuroblastoma Molecular Diagnostics. *Front Oncol* 2014; 4: 202
- Pugh TJ, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2013;45 (3): 279-284
- Sausen M, et al. Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet* 2013; 45 (1): 12-17
- Cheung N-KV. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307: 1062
- Eleveld TE, et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 864-871
- Capasso M, et al. Replication of GWAS-identified neuroblastoma risk loci strengthens the role of BARD1 and affirms the cumulative effect of genetic variations on disease susceptibility. *Carcinogenesis* 2013; 34 (3): 605-611
- Wang K, et al. Integrative genomics identifies LMO1 as a neuroblastoma oncogene. *Nature* 2011; 469 (7329): 216-220

1.3. СКРИНИНГ ЗА НЕВРОБЛАСТОМ

Милена Белчева, Иван Мумджиев

Невробластомът (НБЛ) е най-честият екстракраниален тумор при деца и най-честият солиден тумор в ранно детство. Преживяемостта зависи силно от възрастта при диагноза и от стадия, като децата под едногодишна възраст и в ранен стадий имат най-благоприятна прогноза. Над 85% от НБЛ секретират продукти, специфични за нарушен метаболизъм на норепинефрин и допамин – ванилбадемова (VMA) и хомованилова киселини (HVA), които могат да бъдат измерени в урината. С тези аргументи и с цел намаляване на смъртността от високорисков НБЛ чрез ранно диагностициране в Япония е въведена национална програма за скрининг, провеждана от 1985 до 2003 г. Впоследствие скрининг е провеждан в Канада и някои европейски държави, повече на регионално ниво и в рамките на пилотни изследвания през 90-те години на XX век. Не е уточнена оптималната за целите на скрининга възраст – за изследваните деца тя варира от 21 дни до 12 месеца (най-често 6 месеца).¹ Използвани са разнообразни биохимични тестове, най-често газова хроматография на изсушени върху филтърна хартия уринни проби. Няма уточнени и стандартизирани нива на VMA и HVA за целите на скрининга. Къмплайнът при изследваните популации е много добър. Честотата на фалшиво отрицателни случаи е 5-7/100000.²

Първоначалните резултати сочат удвояване на честотата на НБЛ в региони, провеждащи скрининг, в сравнение с предшестващите периоди, както и със съседни области, в които скрининг не е въвеждан. Преобладаваща част от насочено откритите НБЛ са в ранен клиничен стадий и с благоприятна биологична характеристика, а общата преживяемост при тях е над 90%.^{2,3} Внимателен анализ на данните показва, че тези обна-

деждаващи резултати са за сметка на НБЛ при деца под едногодишна възраст, които по принцип са с по-добра прогноза, без да е налице съпътстващо намаляване на честотата на туморите в напреднал клиничен стадий или при по-големи деца.⁴ Продължителните епидемиологични наблюдения убедително доказват, че скринингът не допринася за намаляване на смъртността от НБЛ сред изследваните популации.⁵ Остава открит въпросът дали скрининг за катехоламини в по-късна възраст (12-18 месеца) би довел до по-ранното откриване на НБЛ с висок риск и доколко това ще подобри прогнозата им.

В крайна сметка в три четвърти от случаите скринингът води до откриване на тумори, притежаващи потенциал за спонтанна регресия и диференциация, които вероятно биха останали безсимптомни и без клинично значение.^{6,7} Подобна свръхдиагностика резултира в ненужни диагностични и терапевтични процедури. В първите години след въвеждане на програмите оперативното отстраняване на тумора е систематично, а на химиотерапия са подлагани близо половината от пациентите с насочено открит НБЛ; честота на усложненията в тези ранни серии е неприемливо висока⁸, а нивото на хирургични усложнения в рамките на Японската национална програма достига 10% при смъртност от 1.1%.⁹

Въпреки че скринингът при НБЛ не оправдава очакванията за подобряване на терапевтичните резултати, той допринася за опознаване на биологичната хетерогенност на този тумор. „Уроците“ от скрининга могат да послужат при многобройни случаи на инцидентно открити при новородени и малки кърмачета НБЛ: агресивният хирургичен подход следва да бъде изоставен, а използването на химиотерапия – значително ограничено. Внимателното проследяване и стратегията *чакай и наблюдавай* (wait and see) е реална опция при част от тези случаи.¹⁰⁻¹²

В

Не се препоръчва провеждане на скрининг за невробластом при деца в неонатална и кърмаческа възраст.



Необходима е внимателна комплексна оценка на всеки отделен случай на инцидентно открит невробластом в неонатален период и ранна кърмаческа възраст с въздържане от агресивни диагностични и терапевтични процедури.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kerbl R, et al. Neuroblastoma screening in infants postponed after the sixth month of age: A trial to reduce "Overdiagnosis" and to detect cases with "Unfavorable" biologic features. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 1-10
2. Parker L, et al. Screening for neuroblastoma in infants younger than 1 year of age: Review of the first 30 years. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 455-469
3. Bergeron C, et al. European experience with screening for neuroblastoma before the age of 12 months. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 442-449
4. Goodman SN. Neuroblastoma screening data, an epidemiologic analysis. *AJDC* 1991; 145: 1415-1422
5. Katanoda K, et al. Secular trends in neuroblastoma mortality before and after the cessation of National Mass Screening in Japan. *J Epidemiol* 2005; 19: 266-270
6. Arakawa A, et al. Long-term follow-up results of the observation program for neuroblastoma detected at 6-month mass screening. *J Pediatr* 2014; 165: 855-857
7. Yamamoto K, et al. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1265-1268
8. Barrette S, et al. Treatment complications in children diagnosed with neuroblastoma during a screening program *J Clin Oncol* 2006; 24: 1542-1545
9. Nishihira H, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5 year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3012-3017
10. Tanaka M, et al. A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 573-578
11. Kerbl R, et al. Treatment complications in neuroblastoma patients: Lessons from screening studies. *J Clin Oncol* 2006; 24: e41
12. Ladenstein R, et al. What can we expect from neuroblastoma screening? Clinicians point of view. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 408-418

2 Диагностични изследвания



2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**2.1.1. Ехографско изследване***Иван Щърбанов, Даниела Антонова*

Неинвазивната ехография е популярно изследване и с доказани възможности за диагностициране на злокачествени неоплазми. Само в някои случаи методиката не е достигнала до самостоятелно дискриминативни стойности. Използва се за дължително и при определяне на стадия на малигнени състояния.³ Възможностите на ултразвуковото изследване (УЗ) за диференциална диагноза на невробластом (НБЛ) се основават на правилна образна интерпретация, еволюция и локализация на процеса, ултразвукова характеристика, която включва вътрешна ехогенност, контурираност и белезите на инвазивност. Основните критерии, на които се базира диференциалната диагноза, включват следните изследвани показатели: (1) големина на тумора: (i) независимо от големите размери, НБЛ дава късно симптоматика; (ii) НБЛ показва рано симптоми, дори и при по-малки размери; (2) локализация; този критерий има значително по-ниска стойност в по-напреднали стадии, когато туморната зона е толкова голяма, че суперпонира върху повече от един орган или една ехографска структура: (i) НБЛ е разположен в областта на надбъбреци и паравертебрално; (ii) НБЛ е свързан с бъбречния паренхим; изключително рядко е

екстраренално разположение на тумора; (iii) характерна е локализацията на паравезикален рабдомиосарком; (iv) хепатобластомът е с произход от черен дроб; (v) рабдомиосаркомът се открива на места с напречно набраздена мускулатура; (vi) герминативноклетъчните тумори се откриват предимно по средна линия; уточняването на произхода на неоплазмата е възможно само чрез многоосево сканиране, което при деца е належащо и поради мобилност на органите; (3) ултразвукова структурна характеристика; тя може да бъде с тенденция към хипо- и хиперехогенност, хетеро- и рядко хомогенност; туморът на *Wilms* показва определена хетерогенност, което в общ план отговаря на хистоморфологичните варианти; (4) вътрешна ехогенност: това е критерий с подчертани различия при всеки от цитираните тумори; при нефробластом вътрешната структура е смесено-ехогенна с хипер и аехогенни компоненти, представляваща множествена кистоподобна формация¹; рецидивите на болестта показват същата мултикистозност; типично за НБЛ е наличие на централно разположени високоамплитудни еха, считани за калцификати, както и хипо- до аехогенни зони, сравнително малко на брой, но по-обширни от тези при нефробластома; дължат се на вторични кръвоизливи и некротични участъци; макар и рядко, е възможно да се визуализира голяма кръгла централно разположена аехогенна зона; (5) контурираност: определя се от степента на разпространение по съседство; солитарните маси обикновено са с гладки очертания, а при метастазирание по съседство са мултилобулирани; (6) инвазивност: този критерий има отношение към глобалната стратегия на терапевтичното поведение.⁴

Индикациите за оперативно лечение се определят след установяване на взаимоотношенията на тумора с околни органи и структури.² Ехографията е в състояние да определи наличието на компресия или инфилтрация. В стадий I и II на нефробластома е

налице компресия, а в стадий III и IV – инфилтрация. Поради късната клинична изява на НБА ехографският преглед обикновено се осъществява в стадий III и IV на болестта, когато са налице белези на инфилтрация на магистрални съдове, бъреци, слезка, черен дроб, панкреас.

Многообразието на клиничните прояви при малигнени болести отговаря на полиморфизма на визуалните методи. Независимо от това, обсъжданите диференциално-диагностични критерии позволяват обосновано ехографско заключение. То насочва клиничното мислене към вярната посока. Възможността за алтернативни образи на машината трябва да направят лекарите критични и последователни в крайната оценка.

С

- Ехографско изследване се препоръчва като първоначален ориентируващ метод за диагноза на невробластом.
- Ехография се препоръчва за контрол на биопсични техники.
- Ехография се препоръчва за динамично проследяване на терапевтичен отговор.



- Ехография трябва да се използва само като елемент от комплексната образна диагностика при невробластом.
- При пренатална ехография, суспектна за тумор, е уместо допълнително уточняване чрез пренатална магнитнорезонансна томография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levy JA, Noble VE. Bedside ultrasound in pediatric emergency medicine. *Pediatrics* 2008; 121 (5): 1404-1412
2. Han W, Kwon SY, Won SC, et al. Comprehensive clinical follow-up of late effects in childhood cancer survivors shows the need for early and well-timed intervention. *Ann Oncol* 2009; 20 (7): 1170-1177
3. Fischbach W, Al-Taie O. Staging role of EUS (endoscopic ultrasound) in best practice research. *Clin gastroenterol* 2010; 24 (1): 13-17
4. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy Section 11. Hematology and Oncology, 1995-2001 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография*Даниела Антонова, Боян Балев*

Образните методи са в основата на диагностицирането, стадирането и мониторирането на солидни тумори, включително и невробластом (НБЛ). Структурата на тумора е неспецифична и твърде сходна с останалите абдоминални неоплазми в детска възраст – тумор на *Wilms*, ганглионевробластом и ганглионеврином. Образните методи са инсуфициентни за определяне на тъканна характеристика на солидни тумори. В диагностицирането, стадирането и проследяването на НБЛ съществуват две категории за оценка: първичен тумор и метастази. Изборът на образна модалност е в зависимост от локализация на първичния тумор.

Стадирането и мониторирането на тумора се основава на образни методи, така че точното стадиране спомага за терапевтично планиране и редуцира ненужни операции. В проучване, включващо 31 деца с абдоминален НБЛ, *Hugosson C., et al.* докладват за липса на сигнификантна разлика между компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) при оценка на локализация и размер на тумора, докато за оценка на интраспинална инвазия МРТ превъзхожда КТ. Двата метода превъзхождат ултразвуквата диагностика (УЗД) при оценка на локална инвазия. За оценка на метастазирание сцинтиграфията и костномозъчната биопсия имат равни възможности с КТ и МРТ. За диференциация на туморна тъкан от съседни органи и обхващане на съдове допринася венозното контрастиране при КТ и МРТ.¹ Мултицентрично проспективно проучване обобщава резултати от шест института в САЩ и включва 96 деца до 18 години, при които има подозрение за НБЛ от рентгенография на гръдна клетка и абдоминален УЗД; на всички е проведена КТ, МРТ, костна сцинтиграфия, костномо-

зъчна пункция и биопсия; всички изследвания са проведени в рамките на две седмици от хирургична интервенция по стандартен протокол за граници на сканирана област, количество на контрастна материя и дебелина на срезове; КТ-изследвания включват две области – гръдна клетка от белодробен връх до долен ръб на черен дроб, коремнотазова област от най-висока точка на диафрагма до горен ръб на симфиза; за оценка на стадий 4 сравнителният анализ на диагностичните методи показва чувствителност и специфичност съотв. 43% и 97% за КТ и 83% и 88% за МРТ, докато за стадии 1, 2 и 3 точността на двата метода е по-ниска.²

При първична шийна локализация се препоръчва МРТ на шия; ако това не е възможно, се прилага КТ с контрастно усилване, съвместно с УЗД. При торакална локализация се препоръчва МРТ; ако това не е възможно, се прилага КТ с контрастно усилване. При абдоминална локализация се препоръчва КТ или МРТ на коремни органи съвместно с УЗ.³

Системи за предтерапевтично стадиране. Лечението и прогнозата на НБЛ се определят от стадия на тумора при диагностициране.⁴ През 2009 г. Международна работна група INRG публикува система за предтерапевтично (вкл. хирургично) стадиране, основана на определени от образната диагностика рискови фактори. Определят се две групи пациенти – L1 и L2 – в зависимост от отсъствие или наличие на един от над 20 рискови фактори, определени от образната диагностика: локализация на тумора (в една или повече анатомични области), страна на тумора (ипсилатерален или контралатерален), отношение към съдове, трахея и бронхи, черепна основа, съседни паренхимни органи, гръбначномозъчен канал. За всяка анатомична област са дефинирани конкретни анатомични дескриптори. По отношение на метастазите се разделят на две

групи – М (далечни метастази (без тези от MS)) и MS (метастази у деца под 18 месеца с метастази в кожа, черен дроб и/или костен мозък). Двете системи за стадиране INRGSS и INSS се ползват паралелно. Основни различия между тях са: в INRGSS липсват патоморфологични критерии (резекционни линии), срединната линия и лимфните възли не са критерий за стадиране, възрастовата граница при MS, респ. стадий 4S става 18 месеца (при INSS е 12 месеца). На базата на проучване върху 661 пациенти рисковите фактори, определени от образната диагностика, се откриват в 21% от болни, стадираны в стадий 1, в 45% при стадираны в стадий 2 и в 94% при стадираны в стадий 3; съответно болните в стадий L1 имат петгодишна преживяемост при 90%, докато в L2 тя е 78%.⁵

Независимо коя система използва, специалистът по образна диагностика оценява три туморни образни характеристики.⁶⁻⁸

Разположение на тумора. Туморът се оценява в зависимост от локализация – шия, торакс, абдомен, малък таз и пара- и/или интраспинална локализация. При парасипинални местоположението и големината се определят спрямо прешлен по съседство. За абдоминален НБЛ (при стадиране по INSS) се изисква определяне по отношение на сагитална равнина – срединен или латерален. Срединните тумори се оценяват според отношението им към съдове – аорта и долна празна вена, докато латералните – като отношение към аорта, долна празна вена и бъбрек. Тумор, преминал срединна линия и инфилтриращ структури контралатерално, се определя в стадий 3. При НБЛ на ниво на сакрум за латерална граница се приема тангентата на тялото на L5. Важно е определяне на отношението към жизнено важни структури, което води до изграждане на оперативната стратегия.

Размер на тумора. При добре отграничен тумор се определя максимален размер в три равнини. Поради често сложната геометрия на НБЛ тридимензионалният подход на измерване е по-приемлив в сравнение с RECIST. За изчисляването на предоперативен обем се използва формулата: $V = D1 \times D2 \times D3 \times 0.52$. Максималните напречни размери (D1 и D2) се измерват в аксиален план, а височината (D3) – в сигитален или коронарен. Измерването на сложни туморни маси или тумори с голям брой прилежащи лимфни възли е по-трудно. Когато лимфните възли са прилежащи на тумора, се препоръчва да се измерват в обща маса с него. Резултатите от измерването могат да се представят като сбор от двата размера в аксиална равнина, като произведение или като обем. Отговор към лечение е налице при намаляване на сбора над 30%, на произведението – над 50% и на обема – над 65%; прогресия е налице при увеличаване на сбора над 20%, на произведението – над 25% и на обема – над 40%.

Оценка на рискови фактори на базата на образна диагностика (IDRFs, оценка на локална експанзия). Отношението на тумора с прилежащи структури най-точно се оценява в равнина на изображение, перпендикулярна на равнината на контакт между тумор и съответна анатомична структура. Отношението към съдовете се оценява в две равнини – напречно и надлъжно на съда. Съществуват три степени на взаимоотношение: (1) сепарация – оценка на наличен и видим слой, обикновено мастна тъкан, между тумор и жизнено важна структура; включва оценка на контакт и свързани с това условия: (i) неконтактен съд – отграничен от тумора с ивица мастна тъкан; (ii) контактен съд – редуциране на мастнотъканно пространство, обхващане на артериален съд от тумора, но не повече от 50% от обиколката му и притискане на венозен съд, но с видим лумен; (iii) обхванат съд – над 50% от обиколката на артериален съд е обградена от тумор, а венозният съд е притиснат без видим лумен; за рисков фактор се приема „обхва-

нат” съд; (2) инфилтрация – отношение към паренхимни органи и витални структури, когато се заличава границата между тях; инфилтрацията на съдова стена не може да бъде оценена с образни методи; (3) отношение към гръбначномозъчен канал – оценява се интра- и екстраспинална част; краниокаудална експанзия се определя в коронарна или сагитална равнина спрямо прешлени; интраспинална експанзия – като отношение към лумен на медуларен канал; инфилтрация има, когато в аксиална равнина максималният размер на интраспиналната част на тумора е над 33% спрямо диаметъра на канала. Менингите се оценяват на МРТ.

Характеристика на тумора според локализацията. Първичната цервикална локализация е необичайна и се среща в 2-3% от случаите; най-чест вид е добре отграничена формация в парафарингеално пространство, изместваша *a. carotis communis, interna et externa* и *v. jugularis*; диференциалната диагноза на шиен НБЛ включва лимфом, метастази и други неврогенни тумори, особено неврофиброми, ранен невроектодермален тумор (PNET) и рабдомиосарком. Параспиналният интраабдоминален НБЛ е втори по честота (30-35%)⁴; туморната маса се открива във и извън гръбначномозъчния канал; може да се докаже инфилтрация на параспиналната мускулатура. Медиастиналният НБЛ почти винаги е разположен паравертебрално в заден медиастинум; могат да се диагностицират ерозии на ребра и прешлени, деструктивни промени в костовертебрални стави; в повечето случаи не се откриват промени в гръбначния мозък поради бавен растеж; диференциалната диагноза включва тератом, възпалителен псевдотумор и тумори на тимуса. При надбъбречен НБЛ могат да бъдат установени кистозни, хеморагични зони и калцификати, като това съществено допринася за диференциална диагноза с тумор на *Wilms*; много добре се визуализира инфилтрация на параспинална мускулатура; след прилагане на контраст показват липса или леко до умерено пови-

шаване на интензитета на сигнала; диференциалната диагноза включва надбъбречни маси, причинени от кръвоизлив, неходжкинов лимфом, тератом, нефробластом и рабдоиден тумор. Само около 1% от НБЛ възникна в таз, най-често пресакрално; диференциалната диагноза включва сакрококцигиален тератом, рабдомиосарком, предно менингоцеле и PNET.

Метастатична болест. Черният дроб е най-често място за метастази от НБЛ при деца под еднагодишна възраст; вторичните промени са огнищна или дифузна инфилтрация на паренхима (при кърмачета в стадий 4S)⁵; независимо от местонахождението на първичния тумор, първоначалното изследване трябва да включва оценка на черен дроб за метастази. Невробластомът често метастазира в основа на черепа и орбитите; метастазите в черепа се представят с разширяване на сутурите от подлежаща метастаза на дурата; дурачните метастази са нодуларни⁶. Метастази в мозък са рядко явление; диференциална диагноза в тези случаи са хронични анемии, дължащи се на таласемия майор, желязодефицитна анемия, сърповидноклетъчна анемия, сфероцитоза, хистиоцитоза. Метастази в кости се появяват до 60% от случаите⁷; те са остеолитични, със или без периостална реакция. Белодробните метастази са редки, дори при хематогенно разпространение; честотата им е 1-3%; съобщените случаи обикновено са множество малки нодули двустранно; при всички случаи има и метастази с друга локализация. Далечните метастази трябва да бъдат оценени чрез използване на МВВГ-сцинтиграфия; изследването трябва да бъде извършено преди оперативна намеса. Ролята на целотелесна МРТ за оценка на кости все още не е определена; в първи публикации този метод показва висока чувствителност. Комбинацията от безконтрастно и гадолиний-усилено T1 се счита за оптимален метод.

Компютърна томография (КТ). *Подготовка.* Преди извършване на процедурата се изисква адаптиране на условията за новородени и кърмачета, свързани със затопляне, обездвижване, обезболяващи и седращи процедури. Използването на мултидетекторна КТ (МДКТ) понастоящем ограничава необходимостта от седация при подходящо обездвижване. Няма консенсус за използване на перорален контраст. Тази подготовка би била и пречка в случаи на необходимост от анестезия (не по-малко от 4 часа след поемане на течности през устата). Не се изисква клизма.

Техника. Използват се следните техники: (1) лицева топограма – без диагностична стойност, използва се за планиране на изследването; (2) нативно сканиране на зона на интерес – позволява отграничаване на зони с хиперденсна структура от зони с повишена плътност след изследване с интравенозна апликация на контрастна материя; добре визуализира интратуморните калцификати; (3) сканиране след интравенозна апликация на контрастна материя с артериална и венозна фаза: (i) нейонна нискоосмолярна контрастна материя с концентрация 300-350 mg/l; (ii) обем на контрастна материя – 1.5-2 ml/kg; (iii) скорост – трябва да бъде адаптирана към възрастта на пациента – обикновено е 0.8-2 ml/sec; (iv) време за сканиране – специфично за всяко изследване и зависи от апарата и големината на пациента; при изследване с интравенозно инжектиране на контрастна материя закъснение – 22-25 sec за шия и гръдна клетка, 35 и 60 sec – за корем и малък таз, съотв. за артериална и венозна фаза; (v) дебелина на среза – 1-1.5 mm, Pitch 1; (vi) напрежение на тръбата – 80-100 kV при новородени и бебета и 100-120 kV при по-големи деца с оглед намаляване на лъчевото натоварване.

Магнитнорезонансна томография (МРТ). *Подготовка, седация, наблюдение.* Качеството на изображенията е силно чувствително към движение. Получените артефакти

значително могат да понижат диагностичната стойност. Седацията е задължителна и пациентите трябва да бъдат свързани с адаптиран мониторинг. Могат да бъдат използвани различни протоколи за седация в зависимост от местните стратегии. Задължителна е слухова защита.

Протокол. Методът винаги включва персонализиране на настройките за сканиране на отделния пациент и зоната на интерес. В момента няма консенсус за оптимален протокол при пациенти с НБЛ. Всеки протокол трябва да се адаптира за избягване на артефакти от движение, дихателна и сърдечна дейност. Размерът на пикселите трябва да варира от 0.5 до 1 mm и дебелината на среза – от 3 до 6 mm за 2D-изображения, 1 до 3 mm за 3D изображения. Изследването задължително трябва да бъде извършено в три равнини – аксиална, сагитална и коронарна; сагитална и коронарна равнини са абсолютно задължителни при паравертебрална и гръбначномозъчна локализация за оценка на фораминална и интраспинална локализация. Подходящи последователности в измерванията са T2 и T1, като T2 може да се комбинира с техника за подтискане на сигнала от мастната тъкан. Използване на МРТ на цяло тяло за оценка на костен мозък е слабо застъпено поради липса на специфичен сигнал и много ниска специфичност в сравнение със скенер с метайодобензил-гванидин (MIBG). Не може да се използва и за оценка на повлияването на тумора поради персистиране на абнормален сигнал в продължение на месеци, въпреки доказан добър отговор на лечение. Интензитетът на сигнала е неспецифичен: (1) T2 – хетероденсна хиперинтензна структура, кистозни и некротични зони с висок сигнал; (2) T1 – хетероинтензна структура, изодо хиподенсна; (3) T1 + контрастна материя – хетероинтензна структура, нееднородно повишаване на сигнала. Дифузионните техники могат да бъдат от полза за очертаване на туморната формация, но приносят им все още не е достатъчно оценен. Количество-

то на използвана контрастна материя трябва да бъде 0.1 ml/kg. *Gadolinium* трябва да се избягва при деца с увреждания на бъбречна функция поради риск от вторична нефрогенна системна фиброза.

Успешното планиране на индивидуална терапия изисква точно очертаване на локалната изява на НБА и оценка на близки и далечни метастази. Компютър-томография и МРТ са първичните изследвания, използвани при стадиране на болестта. Протоколът

на изследване може да варира от институция до институция. Ултразвукът може да бъде полезен само за междинни оценки. Методът на МРТ е по-добър за параспинални лезии и е от съществено значение, когато се оценява фораминална и интраспинална локализация и степен на компресия върху медула.¹⁰ Изследване с МРТ превъзхожда КТ за оценка на ангажиране на епидурално пространство, лептоменингеални метастази и за откриване на костни метастази. В много областни болници липсва възможност за МРТ и затова КТ изследване е най-често използван метод.¹¹

C

- При първична шийна, торакална и интраспинална локализация на невробластом като метод на избор се препоръчва магнитнорезонансна томография.
- При абдоминална и тазова локализации на невробластом се препоръчва компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография.
- Приложението на компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография се препоръчва предоперативно и не по-рано от две седмици след хирургия.

D

Компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография след хирургия се препоръчват не по-рано от един месец при нисък и междинен риск и не по-рано от две седмици при висок риск.



За диагноза, стадиране и оценка на терапевтичен отговор при невробластом трябва да се използват компютър-томография и магнитнорезонансна томография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hugosson C, R. Nyman, H. Jorulf, P. McDonald, A. Rifai, A. Kofide, B. Jacobsson. Imaging of Abdominal Neuroblastoma in Children. *Acta Radiol* 1999; 40 (5): 534-542
2. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD et al, Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology*, 2002; 223 (1): 168-175
3. LNESG2-STUDY final draft June 1st 2004; amendment # 1, December 1, 2006
4. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477
5. Monclair T1, Brodeur GM, Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298-303
6. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228-247
7. Brisse HJ, M. B. McCarville, C. Granata, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project, *Radiology*, v.261, 1, 2011
8. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEX Study Version 4.0; A phase III randomised prospective multi-centre trial, App. 8, Imaging guidelines, 5 January 2012
9. Chu CM, Rasalkar DD, Hu YJ, et al. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm. *Br J Radiol* 2011; 84 (997): 81-91
10. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-2120
11. Meyer JS, Siegel MJ, Farooqui SO, et al. Which MRI sequence of the spine best reveals bone-marrow metastases of neuroblastoma? *Pediatr Radiol* 2005; 35: 778-785

2.1.3. Нуклеарномедицинско изследване*Павел Бочев, Йордан Палашев*

Невробластомът (НБЛ) е трети по честота малигнен тумор в детска възраст и най-чест екстракраниален тумор (8-10%). Възниква в надбъбречни жлези (65%) или симпатикова нервна система, като неговите клетки произлизат от ембрионалния неврален гребен и остават като автономна нервна тъкан в незрял стадий.¹⁻³ Около 40% от децата се диагностицират през първа година, като честотата намалява с възрастта. Около 90% от пациентите са под шестгодишна възраст, а средна възраст на диагностициране е 2 години. Приблизително 40% от децата са в стадий 4 (INSS класификация) по време на диагностициране с наличие на далечни метастази.^{2,3} Екзактното откриване на всички първични и метастатични туморни формации е задължително, за да се определи стадият на болестта, което корелира с прогнозата и се отразява върху обема на терапевтичните процедури.¹⁻⁴ В този смисъл диапазонът на диагностични образни изследвания е максимално широк, като включва и някои специфични нуклеарномедицински тестове, като 131I/123I-метайодобензил-гуанидин (mIBG) скинтиграфия, както и нуклеарномедицински тестове с по-общо приложение, като костна скинтиграфия и FDG позитронноemisсионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).

131I/123I-метайодобензил-гуанидин (mIBG) скинтиграфия и SPECT-CT. Радиофармацевтикът mIBG е функционален норадреналинов аналог, синтезиран на база на невронални блокери *bretillium* и *guanethidine*.⁵ Има аналогичен транспорт и вътреклетъчно биоразпределение като биогенните амини и във вид на безязано съединение се използва за визуализация на тумори с невроектодермален произход, запазили способност за рекаптиране на екстрацелуларен норадреналин, вкл. НБЛ, феохромоцитом и

в по-малка степен – параганглиоми, медуларен тироиден карцином, *Merkel*-клетъчен карцином и др. Изполват се радиофармацевтици, белязани с 123I и 131I, съответно 123I-mIBG и 131I-mIBG. Тъй като 123I-mIBG е със значително по-добри образни характеристики и с по-ниско лъчево натоварване, същият е предпочитан при деца. 131I-mIBG е приемлива алтернатива само ако няма логистичен достъп до 123I-mIBG, но е предпочитан при дозиметрично планиране преди терапия с 131I-mIBG.⁷ Приблизително 90% от НБЛ каптира mIBG.⁸ Не повече от 4% от туморите при деца (извън невробластом/феохромоцитом) се позитивират на mIBG сканиране, т.е. тестът е с изключително висока специфичност по отношение на конкретна хистология⁹, което позволява скинтиграфията с mIBG да се използва за предварително потвърждение на невроектодермален характер на неопериран тумор.⁷ Най-честа причина за непозитивиране на НБЛ с mIBG-скинтиграфия се счита блокиране на каптатията поради лекарствени взаимодействия.^{8,10} Тъй като инфлукът и разпределението на mIBG при НБЛ се различава съществено от това при феохромоцитом (екстрагрануларно включване, основно по Uptake I механизъм⁶, резултиращо и в съществени разлики в лекарствените взаимодействия), е нужна специализирана подготовка преди приложение като диагностика или терапия.¹⁰ Друга причина за mIBG-негативен скан са чисто физически фактори, като използване на 131I-mIBG, ниска приложена активност, резолюция и протокол на самото изследване. Прилагането на томографска визуализация със SPECT или SPECT/CT дава известни предимства в локализацията на по-малки мекотъкънни фокуси и по-добра анатомична локализация на находките, като чувствителността на методиката нараства от 80-90% на 98%^{11,12}, но като цяло не променя съществено поведението. Ползата от прилагане на самостоятелна SPECT е свързана с диагностициране на малки туморни формации в близост до органи с висока физиологична фиксация на

mIBG.¹² Приложението на хибридна образна техника SPECT/CT е от особено значение при неясни находки от насочваща диагностична компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ), както и при интерпретация на потенциално фалшиво позитивни (контаминация с урина и слюнка) и фалшиво негативни (малки лезии близо до първичен тумор, зони с метастатично ангажиране и с повишено физиологично натрупване) находки.²¹ Не е ясно мястото на SPECT в контекста на описаните по-долу и обичайно използвани точкови системи за оценка на терапевтичния отговор.

Стадиране. Към момента 123I-mIBG е рутинен елемент за стадиране на пациенти с НБА.¹³ Като основно предимство на метода се отчита висока чувствителност и специфичност, достигаща съответно 86-95% и 83-100%^{11, 14}, които дават предимство основно при оценка на костно и костномозъчно ангажиране и позволяват оценка на терапевтичен отговор. За оценка на начално ангажиране и за съпоставка с посттерапевтична динамика са въведени редица точкови системи (Curie¹⁵, Frappaz¹⁶, SIOPE¹⁷ и др.¹³), оценяващи скелетно ангажиране и наличие на мекотъканны лезии, както и обхват и степен на костно/костномозъчно ангажиране. Всички те се базират на сегментиране на скелета на анатомични сектори и точкуване на всеки сектор според обхват и интензитет на малигнено ангажиране. Освен ориентировъчна оценка за разпространеност, точковите системи имат и прогностично значение; начално точкуване по Curie или SIOPE респ. под 2 и 4 корелира с по-добра обща преживяемост.^{13, 18, 19} Негативиране на mIBG (скор 0) след четири цикъла индукционна химиотерапия също корелира с по-добра обща преживяемост¹⁸, докато скор над 5 корелират със значително по-кратка преживяемост без събития (EFS).²⁰ Времето за провеждане на начално стадиране, респ. сканиране, не е строго фиксирано, като се предпочитат преоперативно сканиране, за да е дефинитивно известен mIBG-статусът на първичния тумор; при логистична не-

възможност за осъществяване на преоперативно/претерапевтично сканиране може да се проведе и постоперативно.

Оценка на терапевтичен отговор. Оценката с mIBG-сцинтиграфско изследване се базира изцяло на описаните по-горе точкови системи. Намаляване на скората с над 50% (валидно за скорвете, оценяващи разпространеност) след лечение дефинира частичен терапевтичен отговор (PR). Само скор 0 след лечение може да дефинира пълна ремисия (CR) по сцинтиграфски критерии. Точкуването на интензитета на промените, като метод за оценка на терапевтичен отговор, е с по-ниска възпроизводимост и надеждност и не може да се препоръча рутинно. Методът е стандартно средство за оценка на терапевтичен отговор както на ниво костен мозък/кости, така и на мекотъканны находки, в задължителна комбинация с КТ/МРТ за оценка на първичния тумор и костномозъчна биопсия. Пациенти, позитивни на mIBG след индукционна химиотерапия, са със значително по-лоша прогноза; на практика те са кандидати за лечение с високи дози 131I-mIBG, което в някои пилотни проучвания резултира в по-висока преживяемост.²²

Проследяване. Рутинното проследяване с mIBG-сцинтиграфия не може да се счита за стандартна процедура, с изключение на mIBG-позитивни пациенти след приключване на лечение, за които се препоръчва проследяване през три месеца (SIOPE¹⁷).

Подготовка за терапия с 131I-mIBG и дозиметрично планиране. Приложението на диагностична сцинтиграфия с mIBG е задължително като елемент от планирането на лечение с mIBG. При по-детайлно дозиметрично планиране (напр. при пациенти с предхождаща миелосупресия) и оценка на ретенционен профил е уместно използването на 131I-mIBG.

Други радиофармацевтици при НБЛ. *Костна сцинтиграфия.* При невъзможност за провеждане на mIBG-сцинтиграфия или в редки случаи на mIBG-негативен НБЛ единствено за оценка на скелетното ангажиране може да се използва костна сцинтиграфия с ^{99m}Tc -белязани съединения. Костната сцинтиграфия при деца е затруднена като интерпретация поради висока физиологична активност в метаеписфарните зони, които са и предилекционно засягани при НБЛ. Костната сцинтиграфия не може да се използва за оценка на терапевтичен отговор поради ниска специфичност и бавно обратно развитие на костните промени.

18F-FDG PET/КТ. Няма съществена връзка между mIBG-статуса и каптацита на FDG, което не дава възможност за предварителна селекция на пациенти, които биха били кандидати за FDG PET.²³ Като цяло, методът е по-малко надежден в сравнение с mIBG

по отношение на костно/костномозъчно ангажиране и може да бъде особено подвеждащ след химиотерапия или след стимулация с G-CSF поради реактивна активация на костен мозък.²⁵ Методът превъзхожда КТ по отношение на нодално ангажиране, което му дава известно предимство при локализиран резектабилен НБЛ.²⁴

18F-F-DOPA PET/КТ. Методът е примамлив маркер за диагностика на НБЛ, който при инициални проучвания показва по-добра чувствителност и специфичност от mIBG.^{26,27} Литературните данни са ограничени и са главно от пилотни и малобройни проучвания, като радиофармацевтикът не е валидиран нито като диагностичен, нито като прогностичен маркер. Съществен недостатък е и невъзможността за използване на данни от сканирането за планиране на терапевтични режими, включващи ^{131}I -mIBG.

В

- $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -mIBG-диагностична сцинтиграфия се препоръчва като задължителен елемент от планиране на лечение с ^{131}I -mIBG.
- ^{123}I -mIBG-диагностична сцинтиграфия се препоръчва за изходно стадиране на пациенти с невробластом.
- ^{123}I -mIBG-сцинтиграфия се препоръчва за оценка на терапевтичен отговор.
- За оценка на разпространеност на болестта с ^{123}I -mIBG-диагностична сцинтиграфия при метастатичен невробластом и за оценка на терапевтичен отговор се препоръчва точкова ситема, оценяваща брой на ангажирани анатомични сегменти и степен на ангажираност (Curie score, SIOPEN score).

С

- При логистична невъзможност за осъществяване на mIBG-сканиране с ^{123}I -mIBG като допустима алтернатива се препоръчва ^{131}I -mIBG.
- При неясни или несигурни данни от конвенционална mIBG-сцинтиграфия или други образни изследвания се препоръчва хибридно образно изследване (SPECT/CT).

С

■ При mIBG-негативни невробластоми с костно ангажиране се препоръчва оценка с костна скintiграфия.



■ 131I-mIBG е допустима алтернатива на 123I-mIBG като диагностичен радиофармацевтик, но поради значително по-лошите си образни характеристики и високо лъчево натоварване следва да се има предвид само при изключителна логистична невъзможност за провеждане на 123I-mIBG.

■ Сканирането с mIBG се извършва на 24-ти час с 123I-mIBG и на 48-и час с 131I-mIBG, като са възможни и допълнителни сканирания, извън цитираните като задължителни.

■ Сканирането с йод-белязан mIBG се извършва след предварително медикаментозно блокиране на щитовидна жлеза.

■ mIBG не е самодостатъчен диагностичен метод и следва да се използва в комбинация с компютър-томография, магнитнорезонансна томография и костномозъчна биопсия.

■ При неясни и несигурни находки от проведена mIBG цялостелсна или прицелна скintiграфия изследването следва да продължи със SPECT или SPECT/CT, ако това е технически възможно.

■ 18F-FDG, 18F-DOPA, както и други радиофармацевтици за ПЕТ/КТ могат да се използват за детайлизиране на находките при невробластом, но никой от тях не е валидиран за оценка на терапевтичен отговор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson LM, Draper GJ. Neuroblastoma, its natural history and prognosis :a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3: 301-307
2. Shimada H, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86: 349-363
3. Young Jr JL, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598-602
4. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1172-1188
5. Wieland DM, et al. Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980, 21: 349-353

6. Lou A, et al. Active Uptake and Extravesicular Storage of m-Iodobenzylguanidine in Human Neuroblastoma SK-N-SH Cells. *Cancer Res* 1989; 49: 2941-2944
7. Olivier P, et al. EANM guideline for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. Available at: www.eanm.org
8. Boubaker A. et al. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. *Q J Nuc Med* 2008; 52: 388-402
9. Leung A et al. Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood. *J Nucl Med*. 1997; 38 (9): 1352-1357
10. Bombardieri E. et al. EANM 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2010; 37: 2436-2446
11. Lumbroso J et al. Sensitivity and specificity of meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy in the evaluation of neuroblastoma: analysis of 115 cases. *Bull Cancer* 1988; 75 (1): 97-106
12. Muckle M, Sasbet A, Simon B, et al. The significance of iodine 123 mIBG SPECT/CT for the diagnosis and treatment planning in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2012; 53: 2209
13. Matthay KK et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123I)-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; 102 (9): 1319-1326
14. Vik TA, et al. (123I)-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 784-790
15. Ady N et al. A new 123I-MIBG whole body scan scoring method—application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995, 31A: 256-261
16. Frappaz D, et al. Metaiodobenzylguanidine assessment of metastatic neuroblastoma: observer dependency and chemosensitivity evaluation. The SFOP Group. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 237-241
17. Lewington V, et al. Development of a new, semiquantitative 123I-MIBG reporting method in high risk neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 200; 36: 334
18. Decarolis B et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (7): 944-951
19. Messina JA et al. Evaluation of semiquantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in patients with relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 865-874
20. Yanik GA, et al. MIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma. a COG study. *J Nucl Med* 2013; 54 (4): 541-548
21. Taieb D, Timmers HJ, Hidi E, et al. EANM Guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1977-19195
22. Hamidieh AA et al. The potential role of pretransplant MIBG diagnostic scintigraphy in targeted administration of 131I-MIBG accompanied by ASCT for high-risk and relapsed neuroblastoma: a pilot study. *Pediatr Transplant* 2014; 18 (5): 510-517
23. Uslu L et al. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies. *J Nucl Med* 2015; 56 (2): 274-286
24. Choi YJ et al. 18F-FDG PET as a single imaging modality in pediatric neuroblastoma: comparison with abdomen CT and bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 301-313
25. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009; 50: 1237-1243
26. Piccardo A et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 (1): 57-71
27. Piccardo A et al. Prognostic value of 18F-DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2014; 41 (6): 1046-1056

2.2. ЛАБОРАТОРНИ МАРКЕРИ ЗА ДИАГНОЗА И МОНИТОРИРАНЕ НА НЕВРОБЛАСТОМ*Яна Бочева, Веселина Колева*

Невробластомът (НБА) е многолика болест, проявяваща се като невроендокринен тумор поради секрета на различни регулаторни пептиди, разположени в секреторни гранули или върху клетъчната мембрана. В обзор, публикуван от *R. Riley et al.*¹, са цитирани 195 различни биологични и молекулни маркери, изследвани при пациенти с НБА. За съжаление обаче, голямата хетерогенност на проучванията, малкият брой пациенти, липсата на контролни групи, различията в подбора на възрастови групи и използвани аналитични методи не позволява извършване на мета-анализ и извеждане на препоръки с висока степен на доказателственост. Приложимостта на най-често изследваните и с най-голямо клинично значение маркери се анализира в насока скрининг, диагностика, прогноза и проследяване на пациенти с НБА.

Скрининг за НБА. Настоящите данни не подкрепят масов скрининг за НБА посредством лабораторни маркери – допамин (DA), ванилбадемова киселина (VMA) и хомованилова киселина (HVA) в урина. Петгодишно популационно-базирано проучване в Квебек, скриниращо близо 500 000 деца на възраст между 3 седмици и 6 месеца, показва, че скринингът детектира множество НБА, подлежащи на спонтанна регресия, които не биха имали клинична изява; броят на откритите чрез масов скрининг не се различава статистически значимо от откритите по клинична изява. Проучването сравнява смъртността от НБА на скринираната популация с няколко други популации в Северна Америка, родени в същия период; смъртността от НБА в скринираната популация не се различава статистически значимо от тази на нескринирани.^{2,3} Идентични резултати

дава и проучване, проведено в Германия с близо 1 500 000 скринирани деца на възраст 1 година за период от пет години; скринираната и контролната група не се различават съществено по отношение на заболяемост от НБА в стадий 4, както и по смъртност.⁴

Лабораторни маркери за диагноза, прогноза и мониториране. По-голяма част от НБА са хормоналноактивни тумори, хиперсекретиращи катехоламини (епинефрин, норепинефрин и допамин) и техните метаболити (VMA и HVA, метилирани катехоламини/метанефрини и норметанефрини). Едва 10% от туморите са несекретиращи. Липсата на ензима фенилетанол-N-метилтрансфераза, както и на складиращи везикули в туморните клетки, обуславя повишени нива на горепосочените биогенни амини и техни метаболити в серум и урина. В клиничната практика се използва определянето на DA, VMA и HVA в урина поради бързо разгаждане на катехоламините в кръвта до техни метаболити и поради кратък полуживот в кръвта. За изследване се използва спонтанна урина и се определят съотношенията VMA/креатинин и HVA/креатинин; резултатът и референтните граници се определят в mg/g креатинин. Този метод избягва събиране на 24-часова урина, което е проблем при малки пациенти. Диагностичната чувствителност на VMA, HVA и DA в урина, определени едновременно, надхвърля 90%, а като самостоятелно определяне е съответно 80.7%, 71.9% и 61.3%.⁵ Многократното определяне на тези маркери няма предимство, тъй като интермитентна секреция на катехоламини при НБА почти не се наблюдава.⁵⁻⁸

Най-голямо значение туморните маркери имат за изграждане на прогноза при пациенти с доказан НБА. *Strenger et al.* извеждат диагностична и прогностична роля на уринни катехоламини, отнесена към стадий, възраст на поставяне на диагноза и биологични характеристики на тумора; според авторите високи стойности на VMA и нормални

нива на HVA имат сигнификантно по-добра прогноза, докато високи стойности на DA и високи съотношения DA/HVA и DA/VMA, както и ниски стойности на VMA и VMA/HVA, са индикативни за по-лоша прогноза и агресивност. Съотношението DA/VMA може да се използва при определяне на стадий 4 срещу стадий 4S, а негативни стойности на HVA и ниско съотношение DA/VMA – за избор на изчакваща стратегия при локализирана болест.^{5,9}

През 2012 г. *Guiliana et al.* публикуват данни от изследване на 505 пациенти; VMA и HVA са определяни както в урина, така и в плазма; резултатите показват, че изследвани отделно, VMA и HVA, независимо от вида на пробата, нямат прогностична стойност както за локализирана, така и за метастатична болест⁶; определяне на отношението между тях обаче (VMA/HVA) при локализирана болест има много добра предиктивна стойност: уринно съотношение VMA/HVA < 0.5 се свързва с 3.44 пъти по-висока вероятност от рецидив; уринно съотношение VMA/HVA < 0.5 и плазмено съотношение VMA/HVA < 0.15 са предиктори за лоша прогноза. При пациенти с локализирана болест и без MYCN-амплификация съотношението VMA/HVA корелира позитивно с преживяемост без прогресия. Авторите препоръчват въвеждане на възрастово-зависими референтни граници. Методични различия в определянето им обаче пречат за изграждане на единни препоръчителни референтни стойности и ограничават приложението им.

Изследването на уринни катехоламини за ранна детекция на рецидив след проведено лечение е по-слабо застъпено поради ниска чувствителност. По данни на някои автори едва при 55% от пациентите с рецидив се установяват повишени нива срещу над 90% при откриване на болест.¹⁰

Неврон-специфичната енолаза (NSE) е изоензим на гликолитичния ензим енолаза, който е клетъчно-специфичен както за неврони, така и за невроендокринни и параневронни клетки. Описан е за първи път през 1965 г. и се препоръчва като показател за невронна матурация. Серумните нива на NSE се повишават при невроендокринни тумори, невробластом, медуларен карцином, тумор на *Wilms*, сарком на *Ewing* и др., т.е. диагностичната специфичност на маркера е ниска. Краткият му плазмен полуживот го прави подходящ маркер за проследяване на ефект от терапия (при ефективна терапия се понижава до нормални стойности в рамките на няколко дни) и ранно откриване на рецидив. Стойностите му при поставена диагноза корелират с туморния товар, както и с отговора на лечение.¹¹ Серийно определяне може да се използва в хода на лечението като мониториращ маркер. Повишаващите се нива след терапия могат да са критерий за рецидив, както и да предхождат клиничната му или образна изява.^{11, 12} Маркерът е много добър независим предиктор за прогноза при НБА в стадий 4 без MYCN-амплификация; стойност < 200 ng/ml е свързана с по-добра преживяемост без болест.⁶ При пациенти в стадий 4S концентрацията на NSE е значимо по-ниска от тази при стадий 4, независимо от обема на тумора. Серумната NSE може да потвърди стадий 4S и предполага по-доброкачествен клиничен ход на болестта. С особено внимание следва да се интерпретират проби с хемолиза поради риск от фалшиво повишени стойности¹³; дължат се на висока концентрация на NSE в еритроцити.

Феритинът е серумен острофазов белтък, неспецифичен за НБА туморен маркер, който често се открива повишен при активност на болестта. Според някои автори серумните му нива корелират с туморния товар, като повишени нива се свързват с по-лоша прогноза, а нормализиране на стойностите му – с предстояща ремисия.^{14, 15} Съвременни публикации не потвърждават прогностично значение на повишени нива на феритин

по отношение на преживяемост и поява на рецидив, като отчитат само положителна корелация между стойности и стадий на болестта.^{5,6} Повишени серумни нива на маркера могат да са от полза при отдиференциране на стадий 4 от 4S, където стойностите са субнормални.¹⁶ Не се препоръчва използването му при диагноза и мониториране на лечение.


Невросекреторните протеини хромогранин А (CgA) и неuropeпид Y (NpY) имат ограничена и недостатъчно проучена диагностична и прогностична стойност при НБЛ. Плазмените нива на CgA обикновено са повишени при пациенти с НБЛ и достигат чувствителност – 91% и специфичност – 100%.^{9,17} Нивата на маркера могат да корелират със стадий и прогноза. Авторски колектив дефинира CgA като сигнификантен прогностичен фактор, самостоятелно или в комбинация с възраст или стадий при откриване. Дефинирана е и стойност, маркираща по-лоша прогноза при пациенти с плазмени нива на CgA над 190 ng/ml и възраст на откриване над една година, вкл. и при напреднала болест (стадий 3 и 4).^{9,17} По отношение на NpY в литературата съществу-

ват ограничени данни, спекулиращи за връзка между повишени серумни стойности и корелация със стадий на болестта, изведени от малобройни групи пациенти.¹⁸ И двата маркера (NpY и CgA) не са проучени достатъчно и няма данни за ползата им в диагностичен план или при проследяване.

Лактат-дехидрогеназа (LDH) е неспецифичен туморен маркер и повишени нива в серум маркират висок туморен товар и активно клетъчно делене. Намира приложение за оценка на риск при поставяне на диагнозата, в хода на лечение и при проследяване.¹⁹ Използва се за прогноза както при локализирана, така и при напреднала форма на болестта. Повишени серумни нива маркират активна болест и лоша прогноза за изход.¹ При локализирана болест стойности на LDH > 1300 U/ml се свързват с 12.9 пъти по-висок риск от рецидив. При метастазирала болест стойности на LDH > 2500 U/ml са маркер за лоша прогноза за обща преживяемост.⁶ Въпреки високата си предиктивна стойност, LDH не е включен в стадиращата система INRG поради изключителната си неспецифичност.

В

- Не се препоръчва масов скрининг за невробластом посредством лабораторни маркери.
- Като прогностичен маркер при локализирана и напреднала болест се препоръчва определяне на съотношение ванилбадемова киселина (VMA)/ хомованилова киселина (HVA) (VMA/HVA) в урина или в плазма.
- Като прогностичен маркер при стадий 4 без *MYCN*-амплификация се препоръчва серумна неврон-специфична енолаза (NSE).

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При поставяне на диагноза за невробластом се препоръчва изследване на допамин (DA), ванилбадемова киселина (VMA) и хомованилова киселина (HVA) в спонтанна урина и изчисляване на съотношение VMA/креатинин, HVA/креатинин и DA/креатинин. ■ При поставяне на диагноза за невробластом се препоръчва изследване на лактат-дехидрогеназа (LDH), NSE и хромогранин А (CgA). ■ Препоръчва се използване на изходни серумни нива на LDH, NSE и CgA и на уринни катехоламини с прогностична цел. ■ Не се препоръчва изследване на уринни катехоламини за ранна детекция на рецидив. ■ При проследяване на пациенти след проведено лечение се препоръчва изследване на серумни LDH и NSE.
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ Препоръчва се изследване на серумен феритин за диференциране на стадий 4 от 4S. ■ Не се препоръчва изследване на серумен феритин за прогноза и мониториране на лечение.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>За по-добър комплайънс на пациентите и възпроизводимост на резултатите уринните катехоламини трябва да се изследват в спонтанна, вместо в 24-часова урина.</i> ■ <i>При изследване на 24-часова урина задължително се използва консервант 6M HCl след инструкция на изследващата лаборатория.</i> ■ <i>При диагностициране и проследяване на невробластом с уринни катехоламини, NSE и CgA следва да се използва един и същ аналитичен метод и клинична лаборатория, работеща според стандартите за външен и вътрешен качествен контрол.</i> ■ <i>Ензимът NSE е във висока концентрация в еритроцити, поради което не бива да се изследват проби с хемолiza – фалшиво повишени стойности.</i>

ЛИТЕРАТУРА

- Riley RD, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (1 Pt 1): 4-12
- Takeuchi LA, Hachitanda Y, Woods WG, et al. Screening for neuroblastoma in North America. Preliminary results of a pathology review from the Quebec Project. *Cancer* 1995; 76 (11): 2363-2371
- Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1041-1046
- Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1047-1053

5. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (5): 504-509
6. Cangemi G, G. Reggiardo, S.Barco, et al. Prognostic value of ferritin, neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, and urinary and plasmatic catecholamine metabolites in children with neuroblastoma. *OncoTargets and Therapy* 2012; 5: 417-423
7. Singal AK, S. Agarwala. Tumour markers in pediatric solid tumours. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2005; 10 (3): 183-190
8. Cangemi G, Barco S, Reggiardo G, et al. Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (12):E170-172
9. Sandoval JA, Malkas LH, Hickey RJ. Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors. *Int J Mol Sci* 2012; 13 (1): 1126-1153
10. Simon T, Hero B, Hunneman DH, Berthold F. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2003; 39 (13): 1899-1903
11. Massaron S, Seregni E, Luksch R, et al. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumour Biol* 1998; 19 (4): 261-268
12. Tsuchida Y, Honna T, Iwanaka T, et al. Serial determination of serum neuron-specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. *J Pediatr Surg* 1987; 22 (5): 419-424
13. Planche V, et al. Importance of hemolysis on neuron-specific enolase measurement. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010; 68 (2): 239-242
14. Hann HW, Levy HM, Evans AE. Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Res* 1980; 40 (5): 1411-1413
15. Hann HW, Evans AE, Siegel SE, et al. Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Childrens Cancer Study Group experience. *Cancer Res* 1985; 45 (6): 2843-2848
16. Hann H-W, Audrey E. Evans, Ian J. Cohen, John E. Leitmeyer. Biologic differences between neuroblastoma stages IV-S and IV – Measurement of serum ferritin and e-rosette inhibition in 30 children. *N Engl J Med* 1981; 305: 425-429
17. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest* 1990; 85 (5): 1555-1559
18. Rascher W, Kremens B, Wagner S, Feth F, Hunneman DH, Lang RE. Serial measurements of neuro-peptide Y in plasma for monitoring neuroblastoma in children. *J Pediatr* 1993; 122 (6): 914-916
19. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEX Study, Version 4.0; 5 January 2012

2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.3.1. Биопсични техники

Боян Балев, Христо Шивачев

Съгласно международно възприети протоколи диагнозата на невробластом (НБЛ) се базира на категорична хистологична верификация от туморна тъкан, осъществена със светлинна микроскопия, със или без имунохистохимия, допълнени от електронна микроскопия, подкрепена от повишени нива на серумни или уринни катехоламинови метаболити или на цитологично доказана инфилтрация на костен мозък от невробластен тумор чрез костномозъчна пункция или трепанобиопсия, асоциирана с повишени нива на серумни катехоламинови метаболити.¹ SIOPEN Biology Group набляга на важността да се добие материал както от първичен тумор, така и от костен мозък. Използват се различни методи за биопсия: иглена биопсия, иглена биопсия под ехографски/компютър-томографски (КТ) контрол, миниинвазивни хирургични методи, отворени хирургични методи, които имат различни индикации, рискове, контраиндикации, както и различен процент на усложнения и неуспех.^{2,3} Изброените фактори налагат задълбочена оценка и прилагане на индивидуален подход при отделни пациенти с оглед задължително получаване на адекватен по количество и качество биопсичен материал (преди започване на лечение).⁴⁻⁷ Патологът трябва да присъства на процедурата за експресна макроскопска оценка на материала.⁸ Препоръчително е вземане на тъканна проба, позволяваща хистопатологична и биологична оценка на първичния тумор, дори и при наличие на метастази.¹³ При пациенти с лезии по крайници и други повърхностно разположени формации (напр. лимфни възли) процедурата може да бъде осъществена и под визуален контрол; във всички останали

случаи се налага осъществяването ѝ под ехографски или КТ-контрол.⁸⁻¹⁰ Основно предимство на тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) е, че е най-малко инвазивна от всички техники. Успехът на процедурата се определя в много голяма степен от добрата координация с опитен цитопатолог.^{11, 12} Химиотерапията не бива да се отлага заради извършване на биопсия.¹⁴

В случаите, когато по причина на разположението на тумора или състоянието на детето процедурата не може да се извърши *lege artis*, се прилага костномозъчна биопсия. Препоръчва се игла 18 G с минимум 4 проби при режещата биопсия и игла 20-22 G с минимум 2 проби при аспирационната биопсия.¹³

В различни проучвания (*Hoffer F. et al., 1996; Garrett K. et al., 2005; Hassan S. et al., 2012*) се доказва, че перкутанната биопсия при авансирал НБЛ с игли 13-20 G е приемлива алтернатива на отворена биопсия и осигурява хистологична и прогностична информация.¹⁵⁻¹⁷ Лапароскопията като диагностична техника има значима роля при стадирани на вътрекоремни тумори. Тя предоставя възможност за директна визуализация на първичен тумор, оценка на черен дроб и перитонеална кухина, лимфна биопсия и идентификация на субрадиологична метастатична болест.¹² Видеосистираната торакоскопия предоставя възможност за адекватна оценка както на периферно разположени белодробни лезии, така и за директен оглед на различни по размер медиастинални формации, както и получаване на материал от променени вътрегръдни лимфни възли.¹⁸⁻²² При костномозъчна биопсия, аспирационна или трепанобиопсия за отхвърляне на костномозъчно ангажиране се налага получаване на четири адекватни негативни препарата, получени от поне две анатомични области по време на или след хирургична биопсия.²³

В

- За дефинитивна патологична диагноза се препоръчва перкутанна тру-кът или хирургична биопсия.
- Костномозъчна биопсия (трепанобиопсия и миелограма) се препоръчва като задължителен метод за стадиране.
- Костномозъчна биопсия може да се обсъжда като алтернативен диагностичен метод при метастатична болест с костномозъчно ангажиране и невъзможност за биопсия на първичния тумор.



- При пациенти със стартирала по спешност химиотерапия отложената биопсията може да се проведе при първа възможност и когато пациентът е клинично стабилен.
- Режеща (тру-кът) биопсия трябва да се предпочита пред тънкоиглена.
- Минимално инвазивните хирургични техники са алтернатива на отворена хирургична биопсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466-1477
2. Bhatnagar S, Sarin YK. Scope and limitations of minimal invasive surgery in practice of pediatric surgical oncology. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31 (4): 137-142
3. Cribbs RK, Wulkan ML, Heiss KF, Gow KW. Minimally invasive surgery and childhood cancer. *Surg Oncol* 2007; 16 (3): 221-228
4. Draeghici IM, Luca DC, Popescu MD, Draeghici L. Technological update of the video-endoscopic approach of the diagnosis and staging of tumors in children. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55 (2 Suppl): 597-602
5. Esposito C, Lima M, Mattioli G, et al. Italian Society of Videosurgery in Infancy. Thoracoscopic surgery in the management of pediatric malignancies: a multicentric survey of the Italian Society of Videosurgery in Infancy. *Surg Endosc* 2007; 21 (10): 1772-1775
6. Garrett KM, Santana VM, Shochat SJ, et al. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. *Cancer* 2005; 104 (3): 644-652
7. Grosfeld JL, O'Neill JA Jr., Fonkalsrud EW, et al. Pediatric Surgery, Sixth Edition. Mosby Inc., Philadelphia, 2006, 397-422
8. Grace Chia-yu Hsu Yang, Liang-Che Tao. Transabdominal Fine-Needle Aspiration Biopsy: A Colour Atlas and Monograph, Second Edition: A book review. *CytoJournal* 2008; 5: 11
9. Gupta A, Kumar A, Walters S, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47 (7): 875-879

10. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, et al.: Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (10): 2699-2708
11. Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD. The Washington Manual of Surgical pathology, 2012, Lippincotte, Williams & Wilkins, Philadelphia
12. Kubota M, Suita S, Tajiri T, et al. Analysis of the prognostic factors relating to better clinical outcome in ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (1): 92-95
13. European High Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study Version 4.0; A phase III randomised prospective multi-centre trial, 01.06.2011, p. 162
14. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study Version 4.0; A phase III randomised prospective multi-centre trial, App. 8, Imaging guidelines, 5 January 2012, p. 158
15. Hoffer FT, Chung L, Diller J, et al. Percutaneous biopsy for prognostic testing of neuroblastoma. *Radiology* 1996; 200 (1). doi: 10.1148/radiology.200.1.8657913
16. Garrett K, Fuller C, Santana V, et al. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. *Cancer* 2005; 104 (3): 644-652
17. Hassan S, S. Mathur, T. Magliaro, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (6): 1261-1266
18. Malek MM, Mollen KP, Kane TD, Shah SR, Irwin C. Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *J Pediatr Surg* 2010; 45 (8): 1622-1626
19. Nenadov-Beck M. LNESG 2 study: Guidelines for the treatment of patients with localized resectable neuroblastoma and analysis of prognostic factors. Presented at E-SIOP Neuroblastoma Meeting, October 21-23, 2004, Cracow, Poland
20. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, et al. Resection of neurogenic tumors in children: is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J Am Coll Surg* 2006; 203 (5): 699-703
21. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451-1461
22. Smith MB, et al. A rational approach to the use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of primary and recurrent neoplasms in children. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1245-1247
23. Skoldenberg EG, Jakobson A, Elvin A, et al. Diagnosing childhood tumors: a review of 147 cutting needle biopsies in 110 children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 50-56

2.3.2. Патологична диагноза и класификации*Маргарита Каменова, Мария Цанева*

Невробластните тумори са група неоплазми с произход от симпатикова нервна система, с различна степен на клетъчна матурация, диференциация и еволюция. Невробластомът (НБЛ) е най-честият тумор в детска възраст от тази група.¹ Той е прототип на дребно-клетъчните, кръглоклетъчните или синьоклетъчни тумори, характерни за детска възраст. Съгласно международни протоколи диагнозата на НБЛ се базира на дефинитивна хистологична диагноза от туморна тъкан, поставена със светлинна микроскопия, със или без имунохистология, със или без електронна микроскопия, или на цитологично доказана инфилтрация на костен мозък от невробластен тумор. И в двата случая диагнозата трябва да е подкрепена от повишени нива на серумни или уринни катехоламинови метаболити.² Хистоморфологичната диагноза има основно значение за определяне на подвидовете на невробластните тумори, за прогноза, стадиране, определяне на лечение, контрол върху ефект от лечение и за определяне на прогресия на тумора. Патоморфологичната диагноза е резултат на следните процедури: (а) цитологично изследване на тумор и на костен мозък; последното е рутинна клинична практика; (б) иглена биопсия, включително под ехографски контрол; (в) отворена биопсия; (г) изследване на резекционен материал. От критична важност е предоставяне на достатъчен тъканен материал с минимални некрози, правилно фиксиран или свеж според изискванията. Иглената биопсия дава ограничени възможности за диагностични изследвания, каквито са осъществими при отворена биопсия или резекционен материал.³ Биопсия на костен мозък се изследва с цел определяне на стадий на НБЛ, оценка на риск и мониториране на отговор на лечение. Цитологичната диагноза се основава на характерни цитологични белези и структурни подреждания, каквито са розетите тип *Homer-Wright*.

Алгоритъм за хистоморфологично изследване. Клиничната информация в биопсичния фиш трябва да има данни за локализацията на биопсичната проба и на отстранените лимфни възли, резултати от лабораторни изследвания и от образнодиагностични методи, провеждани на лечение.⁴ При макроскопско описание се отбелязва вид на пробата за вземане на материал (иглена, отворена или хирургична резекция), описание на органа, характеризирани на тумора (големина в три измерения, форма, консистенция, цвят), състояние на резекционни линии, които се маркират с мастило, наличие и локализация (ипсилатерални или контралатерални) на лимфни възли, промени в надбъбречна жлеза. Резекционният материал се разделя на три части според протокола на Children's Oncology Group (COG): 1 g се замразява на минусова температура (-70°C и за предпочитане за целите на молекулярната биология); свежа тъкан се изпраща за цитогенетични изследвания, тъкан се пуска за парафинови блокчета, от които се прави FISH.⁵ За хистопатологично изследване трябва да се направят следните парафинови блокчета: от тумор (вкл. срези, демонстриращи връзка на тумора със съседни меки тъкани и/или с адrenalна жлеза, туморна капсула, ръбове, перитуморна и/или периадренална мастна тъкан), репрезентативна маса от незаsegна адrenalна жлеза, регионални лимфни възли, допълнителни промени. В протокола се документира със съответен номер мястото, откъдето е взета тъкан за хистологично и молекулярно-генетично изследване. За резекционни материали се препоръчва фотография, при която се документира анатомичната позиция на тумора. Тъканният материал може да е с ограничена информативност поради малко количество туморна тъкан, преобладаване на некротични полета, наличие на crush артефакти, калцификати.⁴ В биопсичния материал, получен при иглена биопси, трябва да се посочи количество на клетки, на базата на които е поставена хистологична диагноза, т.е. дали клетките са над 5000 и това да се отрази във фиша.⁴ При клетки под 5000 не се прилага международната патологична класификация. Фиксираните и включени в парафинови блокчета тъкани се оцветяват с рутинни хистоло-

гични и целенасочени имунохистохимични методи за поставяне на диагноза. Диагнозата трябва да определи хистологична категория, вариант, степен на диференциация и др. Извършва се корелация с клинични данни, с други биопсични изследвания и с резултати от молекулярно-генетични изследвания.

Класификация на невробластни тумори по INPC (International Neuroblastoma Pathologic Classification), 2001. Съвременната класификация е модификация на хистоло-

гичната класификация на *Shimada et al.*, 1999⁶, която включва невронална матурация, количество на Шванова строма и митотично-кариоректичен индекс (МКИ)⁷⁻⁹ (Табл.1). Включва четири категории: НБЛ, смесен ганглионевробластом, нодуларен ганглионевробластом и ганглионевром. Индексът МКИ е важен прогностичен фактор; определя се само в НБЛ и в невробластомни компоненти на смесен и нодуларен НБЛ; представлява брой на митози и кариоректични ядра в 5000 изброени туморни клетки или в процент; класифицира се в нисък (под 2% или под 100/5000 клетки), умерен и висок (над 4% или 200/5000 клетки).^{7,10}

Таблица 1. Патоморфологична класификация на периферни невробластни тумори.

Категории	Хистологичен вид	Степен на диференциация
Невробластом (НБЛ), беден на Шванова строма	Недиференциран НБЛ Ниско диференциран Диференциращ се НБЛ NOS – неспецифициран тип	Липсва клетъчна матурация и невропил Поява на невропил, под 5% диференциращи се ганглийни клетки Диференциращи се туморни клетки между 5% и 49%; до 50% Шванова строма Не се определя
Ганглионевробластом, смесен вариант, богат на строма > 50%	Еднакъв с категорията	Неравномерно разпределение на невробласти, съзряващи невробласти и зрели ганглийни клетки
Ганглионевробластом, нодуларен вариант с обилна строма (доминираща строма), бедни на Шванова строма	Еднакъв с категорията	Липсва преход между невробластомни нодули и зряла ганглионевромна компонента
Ганглионевром, богат на Шванова строма	Съзряващ Зрял	Малки групи от диференциращи се ганглийни клетки Зрели ганглийни клетки сред Шванова строма

Невробластом. Макроскопски екстирпираният тумор показва добре ограничен сферичен възел с размери между 2 до 10 cm, с мека консистенция, сивкаво-розов цвят, със или без хеморагии, със или без калцификати, често има некрози, които са по-обилни при лекувани пациенти. Често се изпраща фрагментиран материал поради невъзможност за пълна резекция или некротичен (спонтанна некроза или от проведена терапия).

Хистологична характеристика и субтипове. Основни критерии за субтипизация е степента на диференциация, която се определя от матуриация на туморни клетки, наличие на псевдорозети и вид на строма. Степента на диференциация има определящо значение за прогнозата и за прогресията на тумора. Недиференцираните НБЛ се състоят от малки клетки с хиперхромни ядра и оскъдна цитоплазма, подобни на лимфоцити, но с малко по-големи размери. Растат дифузно или формират непълни лобули, формирани от нежни фиброваскуларни септи. Клетъчните граници са добре очертани, липсва невропил.^{5,10} През 2004 г. е описан и едроклетъчен вариант на недиференциран НБЛ.¹¹ В нискодиференцирания НБЛ се появява невропил, в около 35-40% има розети тип *Homer-Wright* или псевдорозети, представени с централна бледорозова фибрилна мрежа от израстъци (невропил) с маншон от невробласти. Описаните псевдорозети са важен диагностичен белег, проява на ранна невронална диференциация, но се среща само в около една трета до една четвърт от туморите. Могат да се открият белези на начална диференциация към невроганглийни клетки – латерализация на ядро, по-големи везикуларни ядра с видими нуклеоли, нарастване на цитоплазмата, но пълна матуриация до ганглийни клетки липсва. Диференциацията обхваща не повече от 5% от туморните клетки (5% е праг за класифициране на НБЛ като ниско диференцирани). Наблюдава се нодуларност на тумора, по-отчетлива в сравнение с недиференцирани варианти. Некрози и калцификати под форма на праховидно базофилено оцветяване

или големи агрегати се срещат често в тези варианти. В диференциращите се НБЛ ганглиоклетъчната диференциация е проявена в 6% до 49% от клетките, преминава през различни фази и достига до съзряване в ганглийни клетки. Диференциацията в НБЛ е асинхронна и пръсната, за разлика от ганглионевробластома, където често се срещат групи от ганглийни клетки.⁵ Категорията NOS (no otherwise specified) се приема при недостатъчен материал, взет с аспирационна или тру-кът биопсия от костен мозък или от туморна тъкан след проведена химиотерапия. Във всички варианти на НБЛ Швановата строма обхваща под 50% от тумора, т.е. бедни на строма според класификацията на *Shimada*.

Имунохистохимично изследване (ИХХ). Въпреки че НБЛ има невронален фенотип, той няма специфичен ИХХ-профил. Туморите реагират с голям брой маркери, показващи невронална диференциация. При недиференциран НБЛ се позитивират виментин и хромогранин А (CgA). Диференцираните са положителни и за синаптофизин (SP), неврон-специфична енолаза (NSE), CD56 (N-CAM), CD57 (Leu7), PGP 9.5, CD2, неврофиламенти (NF), рецептор за неврален растежен фактор (NGFR), ALK, NF-66, алфа-интернексин, секретогранин II, вазоактивен пептид (VIP), MAP, NB-84.^{4,12-14} Някои от тези маркери са силно сензитивни, но неспецифични (CD56, CD57, NSE, PGP9.5), а по-специфични, но по-малко сензитивни са SP, CgA, неврофиламенти. Прилага се също S-100 протеин за визуализиране на стромата. Невробластомът е негативен за p53, CD99, FLI-1, дезмин, кератин и CD45. Имунохистохимичното изследване е особено необходимо при проби от костен мозък.¹³

Електронна микроскопия. Откриват се органоспецифични невросекреторни гранули (dense core vesicles), невритни израстъци с неврофиламенти и микротубули, ряд-

ко – синаптични окончания. Диференцирацията се НБА може да се диагностицира с рутинно хистологично изследване, тъй като съзряващите и зрели неврони имат добре очертана морфологична характеристика. Диагнозата на недиференцираните и нискодиференцирани НБА изисква прилагане на ИХХ-изследване. Диференциална диа-

гноза се извършва с неходжкинови лимфоми, които експресират лимфомни маркери, и с други солидни дребноклетъчни, кръглоклетъчни, синьоклетъчни солидни детски тумори на базата на комбинирана хистологична, имунохистохимична и генетична фенотипизация^{12, 15, 16} (Табл. 2).

Таблица 2. Имунохистохимична и генетична диференциална диагноза на най-чести солидни тумори в детска възраст.

	Cg A	SP	S-100	Мускулни маркери	Епителни маркери	Виментин	CD99	Генетични маркери
Невробластом	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	MYCN, 1p36 делеция, 17q амплификация
Ewing/PNET	-	-	(+) (-)	-	-	(+)	(+)	EWS – fusion
Синовиален сарком	-	-	(-)	-	(+)	(+)	(+)	t(X;18) транслокация SYT – SSX-фузия
Тумор на Wilms	-	-	-	(+)	(+)	(+)	(-)	Делеции/мутации 11p13, 11p15, Xq,1 Гени: WT1, WT2, WT3, WTX
Алвеоларен рабдомиосарком	-	-	(+) (-)	(+)	-	(+)	(-)	Множество хромозомни промени
Малигнен рабдоиден тумор	(-)	(-)	(+) (-)	(-)	(-)	(+) вътрекл.	(-)	-
Десмопластичен кръглоклетъчен тумор	-	-	(+)	(+) (-)	(+) (-)	(+)	(-)	EWSR1-WT1-генна фузия t(11;22) (p13q12)

Ганглионевробластом (ГНБА). У деца се локализира предимно в ретроперитонеум и медиастиnum и е по-редък в адренална жлеза. Разграничават се два субтипа с различно биологично поведение: (1) смесен (intermixed, имперфектен) и (2) нодуларен вариант.¹⁷ Макроскопски ГНБА има еднообразна сивкаво-жълтеникава мукоидна срезна повърхност, понякога подобна на НБА или ганглионевром. Нодуларният ГНБА има няколко дискретни нодули с различни размери, които са с по-мек консистенция и сивкаворозов цвят, контрастиращи на еднородния сивкав възел с по-плътна консистенция. Хистологично и в двата варианта има добре изразена Шванова строма, заемаща поне 50% от тумора – богати на строма по *Shimada*. В ГНБА смесен тип, който е преобладаващ, се наблюдава преливане на по-ниско диференцирани участъци в зони на матурация до зрели ганглийни клетки, така че невробластните клетки показват междинни фази на ганглионарна диференциация. При нодуларен вариант се откриват няколко полета с ниска степен на диференциация, рязко разграничими от общата клетъчна популация на невронални клетки с напреднала матурация. Параметрите за групиране в благоприятна и неблагоприятна група се прилагат и към ГНБА.^{5, 17, 18} Нодулите на нискодиференцирания НБА с висок МКІ показват по-лоша прогноза от тези с нисък МКІ. Общата благоприятна прогноза на ГНБА се дължи на факта, че повечето тумори са локализирани и принадлежат към смесен, а не към нодуларен подтип.

Ганглионевром. Той е доброкачествен тумор и показва краен полюс на диференциация в невробластните тумори. Може да се има предвид при диференциална диагноза с нодуларна форма на ГНБА. Това е най-честа неоплазма на симпатиковата нервна система у възрастни, но се среща и в по-големи деца и юноши. Локализира се в заден медиастиnum и ретроперитонеум, рядко – в адренална жлеза.

Макроскопски е капсулиран, хомогенен сивобелезникав тумор, с размери от 5 до 10 cm. Хистологично се характеризира със зрели пръснати единични или групи от ганглийни клетки в Шванова строма, която е значително над 50%. Диференциална диагноза се прави със смесен вариант на ГНБА (съзряващи невробласти, силно доминираща строма) и с неврином (липсват ганглийни клетки, обикновено капсулиран). Туморът не амплифицира *MYCN* и липсват аберации в хромозоми 1p и 11q.^{5, 18}

Еволюция на невробластом. Адреналният НБА инвазира съседни тъкани. Може да расте към спинален канал с характерна картина на пясъчен часовник или да инфилтрира бъбреци. Често дава далечни метастази в черен дроб (синдром на *Pepper*), в скелет – череп и орбита (синдром на *Hutchinson*), лимфни възли (в около 35%), яйчници, тестис, кожа. Рядко дава разсейки в централна нервна система (ЦНС), сърце, бял дроб. Обикновено метастазите се появяват до две години след туморна екстирпация. Наличие на метастази при поставяне на диагнозата се наблюдава при 40-50% от пациентите под еднагодишна възраст и в 70 % при деца над една година.

Спонтанна регресия и матурация. Някои НБА имат екстензивни некрози, израз на увеличена апоптоза. Те са сред рядко срещаните тумори, в които се наблюдава матурация до зрели неврони и така може да настъпи спонтанно оздравяване. Прогнозата на НБА и ГНБА е многофакторна и се определя от много индикатори – възраст, първична локализация, хистологичен вариант, диференциация, МКІ, имунохистохимични и молекулярно-биологични маркери, лимфоцитна инфилтрация, лабораторни показатели, поточна цитометрия на ДНК, стадий и ефект от лечение.^{15-17, 20} Възраст

(под 1.5 години) и патологичен стадий се изтъкват като най-сигнификантни детерминанти на еволюцията.^{5,9} Благоприятни са стадии 1, 2A, 2B, 4S. Срокът на преживяване намалява от 90% в стадий 1 до 2.4% в стадий 4, с изключени на стадий 4S, който е свързан с чести спонтанни ремисии и 60-90% преживяемост. За стадирането е важно да се определя не броят, а локализацията на засегнатите лимфни възли – ипсилатерални или контралатерални.⁴

Прогностични фактори при невробластом. Голямо прогностично значение има микроскопския вид, който всъщност определя степента на диференциация. Прогнозата в НБЛ и невробластомните полета в нодуларния ГНБЛ се оценява със същите показатели на НБЛ, вкл. с брой на митози (в 10 полета при 400 увеличение) или определяне на МКЛ.¹⁷ При нодуларен ГНБЛ с два или повече нодули прогнозата се определя от най-неблагоприятната морфология. Едроклетъчният тип НБЛ с ясна нуклеарна мембрана и с 1 до 4 нуклеоли е асоцииран с агресивно клинично поведение.¹¹ Кистичните НБЛ обхващащи около 25% от тези тумори в неонатална възраст, попадат в по-ниски стадии и по-често имат благоприятна прогноза.¹⁴ ДНК-индексът е прогностичен маркер за пациенти с дисеминирана болест под две години; приблизително диплоидно съдържание на ДНК е свързано с геномна нестабилност и неблагоприятен изход, докато хиперплоидността е благоприятен прогностичен маркер.^{4, 15, 19} Костният мозък се приема за неангажиран при четири негативни проби.

Сред ИХХ-показатели с лоша прогноза са MYCN (може да се докаже и имунохистохимично), Bcl2, P-GMR (glucoprotein multidrug resistance). С MYCN-амплификация корелират увеличени и проминиращи нуклеоли, които също са неблагоприятен

белег.²² Експресия на инсулиноподобен растежен фактор 2 (IGF-2) е свързан с лобуларен строеж и добра цитологична диференциация.^{18, 31} Наскоро бяха открити мутирани соматични и активиращи мутации на *ALK*-гена, но не се установи ясна връзка между туморната еволюция и тези мутации.¹⁸ Данните за значението на ангиогенезата са противоречиви.^{14, 18} Относно експресията на CD44 също има нееднозначни резултати; приема се за маркер за агресивност, корелира с MYCN-амплификация²¹, но има данни, че е бенигнен прогнозен фактор¹⁰. Пролиферативна активност, отчетена с позитивна ядрена експресия на Ki-67, е статистически сигнификантен прогностичен белег.^{14, 20} S100-позитивни клетки маркират стромата и са определящ фактор в разграничение на НБЛ от ГНБЛ; тоталната им липса в недиференциран НБЛ е свързана с намален срок на преживяване.^{9, 10, 23} Имунохистохимично изследване се препоръчва при костномозъчни проби; най-добри маркери за оценка при нискостепенна инфилтрация са SP, CgA и катенин.^{24, 25} За откриване на минимален резидуален тумор се прилага стандартен международен протокол за ИХХ-прилагане на антитяло срещу невронален ганглиозид GD2.²⁵ Прогноза не се определя при тумори под 1 cm³ или съдържащи под 5000 туморни клетки. Интегративният подход при разглеждане на НБЛ изисква да се отбележи прогностично значение на молекулярни маркери и тумор-асоциирани серумни маркери. MYCN-амплификация е лош прогностичен фактор, който корелира с напреднал стадий и бърза прогресия¹³; среща се в стадий 4, но не в стадий 4S²⁸. Значението на MYCN-амплификацията като неблагоприятен прогностичен фактор е доказано в многобройни проучвания; често е асоциирана с други хромозомни аберации: 1p-делеция, 17q-гейн, 14q-делеция, 11q-делеция^{4, 20, 21, 26} (Табл. 3).

Таблица 3. Прогностични фактори при невробластом.

	Фактори	
	Благоприятни	Неблагоприятни
Възраст	под 1.5 години	над 1.5 години
Локализация	Екстра адrenalна	Адrenalна
Стадий	1, 2A, 2B, 4S	3, 4
Туморен вид	ГНБА, междинен вид	НБА, ГНБА, междинен
Прогностична оценка	Благоприятна	Неблагоприятна
VMA/HVA	> 1	< 1 (дефицит на катехоламини)
LDH	≤ 1500 U/mL	> 1500 U/mL
Феритин	Нормален	Повишен (≥ 142 ng/mL)
NSE	≤ 100 ng/mL	> 100 ng/mL
Ганглиозид, Gt1b	Наличен	Липсва
ДНК-плоидия, DI (DNK-index)	Хипердиплоиден, DI над 1	Диплоидни
MYCN	Нормален	Амплификация
Цитогенетични аберации, 1p-делеция, 11q-делеция, 14q-делеция, 17q-амплификация	Липсват	Налични
TRK-ген (NGFR)	Налична	Липсва
Bcl-2	Липсва	Наличен
ILRF (isulin-like RF)	Наличен	Липсва
Теломеразна активност	Неактивна	Активна
MRAP (multidrug-resistance associated protein)	Липсва	Наличен

Невробластомите се категоризират в благоприятни и неблагоприятни патологични групи според International Neuroblastoma Pathologic Classification (INPC). Основни параметри са възраст, диференциация и МКІ, които в различни комбинации определят благоприятен, респ. неблагоприятен изход. Например, възраст под 1.5 години е добър

Таблица 4. Прогностична морфологична класификация на периферни невробластни тумори.²⁰

Невробластом	Оскъдно изразена Шванова строма	
Благоприятна прогноза	< 1.5 години	Нискодиференцирани или диференциращи се, с нисък или интермедиерен МКІ
	1.5-5 години	Диференциращи се, с нисък МКІ
Неблагоприятна прогноза	< 1.5 години	а) недиференцирани тумори
		б) висок МКІ
	1.5-5 години	а) недиференцирани или ниско диференцирани
		б) интермедиерен или висок МКІ
≥ 5 години	Всички тумори	
Ганглионевробластом, смесен Благоприятна прогноза	Изразена Шванова строма	
Ганглионевробластом, нодуларен Вариабилна прогноза	При два или повече нодула прогнозата е като НБЛ с най-неблагоприятни черти ⁸	
Ганглионевром: съзряващ и зрял субтип Благоприятна прогноза		

Допълнително е въведено групиране в рискови групи (COG Risk groups), където се взимат под внимание стадий, възраст, категория благоприятни/неблагоприятни, INPC, MYCN-статус, ДНК-плоидия. Сега се въвежда класификацията на INRG, която се базира на най-новата INRGSS стадираща система, включваща образно-определени рискови фактори (IDRF's), както и други прогностични фактори: възраст, туморна хистология,

прогностичен фактор дори при нискодиференциран НБЛ, вероятно поради заложена способност към диференциране (Табл. 4). Достоверността на посочената прогностична класификация е потвърдена в редица клинични проучвания.^{9, 20, 27}

наличие или липса на MYCN, 11q-аберации, ДНК-плоидия (тотален брой на хромозоми в туморни клетки). Тези фактори се използват за разделяне на децата в 16 групи (от A до R), като всяка от тях попада в четири рискови групи: много нисък, нисък, междинен и висок риск. Тази система не е общоприета, но се проучва в много протоколи за лечение и вероятно приложението ѝ в практиката предстои.²⁹

<p>В</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Препоръчва се задължително определяне на категориите и вариантите на невробластом въз основа на степен на диференциация (матурация към ганглийни клетки) и стромален статус според Международната патологична класификация на невробластом (INPC). ■ За определяне на хистологични варианти на невробластом се препоръчва хистологична оценка, полуколичествен анализ и имунохистохимично изследване при нискодиференцирани варианти (хромогранин А, синаптофизин, S100-протеин и др.). ■ За определяне на прогноза на пациенти с периферни невробластни тумори се препоръчва Международната патологична прогностична класификация, базирана на хистологична категория, възраст, степен на диференциация и МКІ. ■ Препоръчва се определяне на рискова група на невробластом като благоприятна или неблагоприятна според възрастовата прогностична класификация на INPC и/или COG Neuroblastoma Risk Grouping. ■ Препоръчва се определяне на патоморфологични критерии за стадиране и стратификация на риска. ■ При невробластом и ганглионевробластом се препоръчва изследване за прогностичния маркер <i>MYCN</i>, като за тази цел се отделя тъкан от биопсияния материал при спазване на необходимите изисквания. ■ Като маркер за ефект от проведено лечение се препоръчва определяне на процентно разпространение на некроза (International Neuroblastoma Response Criteria).
<p>С</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ За диференциална диагноза на нискодиференцирани и недиференцирани невробластоми с други тумори с морфология на дребноклетъчен солиден тумор се препоръчва имунохистохимично изследване със стандартен панел от антитела. ■ Не се препоръчва използването на NB84 за оценка на костномозъчни метастази. ■ При тънкоиглена или режеща (тру-кът) биопсия, съдържаща под 5000 клетки, не се препоръчва прилагане на Международната патологична класификационна система на невробластом, определяне на МКІ или прогноза.
<p>Д</p>	<p>При суспектни данни от аспирационна цитология за дребноклетъчен солиден тумор се препоръчва провеждане на режеща (тру-кът) биопсия.</p>



- *Прецизното макроскопско и микроскопско описание на резецирани периферни невробластни тумори включва размер, характеристика на срезна повърхност (нодули, брой на нодули, включени в туморната формация, лимфни възли), оценка на резекционна линия и на резецирани лимфни възли, определяне на хистологична категория, диференциация и прогноза.*
- *В искането за патоморфологично изследване трябва да се дава информация за възраст, локализация и разпространение на тумора според образна диагностика, серумни нива на NSE, феритин и LDH, провеждана предоперативна химиотерапия или биопсично изследване.*
- *Оптималният панел за диагноза и диференциална диагноза с други солидни детски тумори включва синаптофизин и хромогранин А, дезмин или миогенин, CD45, CD99, EMA, виментин, S100 протеин.*
- *Препоръчва се определяне на МКІ като необходим прогностичен признак в мултифакторния анализ.*
- *При изследване на лимфни възли за метастази се препоръчва също имунохистохимично изследване със синаптофизин и хромогранин за откриване на малки групи от невробластомни клетки.*
- *Препоръчва се имунохистохимично изследване на костен мозък с хромогранин А, синаптофизин и бета-катенин за сигурна и обективна верификация на туморни клетки в него.*
- *Препоръчва се интерпретация на имунохистохимичните изследвания с прогностично значение.*
- *Препоръчва се използването на термина NOS (неопределен невробластом) да се прилага само при недостатъчен материал и при некрози след лечение.*
- *При малко количество материал се препоръчва подготвяне на срези за имунохистохимия заедно с рутинните изследвания с цел икономия на материал.*
- *При пускане на тумори, суспектни за ганглионевром или ганглионевробластом, трябва да се извърши сециране на 4-5 тт след фиксация, за да не се пропусне нодуларна форма на ганглионевробластом. При тях трябва да се провежда серийно изследване на хистологични срези от парафинови блокчета.*

ЛИТЕРАТУРА

- Lack EE. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and other related tumors. In: Tumors of the Adrenal Glands and Extraadrenal Paraganglia. AFIP Atlas of Tumor Pathology. (Series 4). Fascicle 8. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2007. Howlader N et al. 2012
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466-1477
- Hassan SF, Mathur S, Magliaro TJ, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (6): 1261-1266
- Cullinane C. Standarts and datasets for reporting cancers. Dataset for peripheral neuroblastic tumours histopathology reports. 2010. Available at: www.rcpath.org
- Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD: The Washington Manual of Surgical pathology, 2012, Lippincotte, Williams & Wilkins, Philadelphia
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364-372
- Joshi VV, et al. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of Shimada classification). *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 184-199
- Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al.: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003; 98 (10): 2274-2281
- Shimada H, Umehara S, Monobe Y et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451-2461
- Kelly DR and Joshi VV. Neuroblastoma and Related Tumors In. Pediatric Neoplasia, ed. DM Parham, 1996, Lippincott-Raven Publ., Philadelphia
- Tomoczky T, et al. Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behaviour. *Cancer* 2004; 100: 390-397
- Li Q, et al. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of small round blue-cell tumors of soft tissue. *Clin Lab* 2014; 60 (8): 1383-1392
- Park SJ, et al. Detection of bone marrow metastases of neuroblastoma with immunohistochemical staining of CD56, chromogranin A, and synaptophysin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 348-352
- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011, Adrenal gland and others paraganglia. 1057-1100, Mosby Els
- Spitz DJ, Haber MH. Differential Diagnosis in Surgical Pathology. 2014; Third Editor. Elsevier. 1074
- Riley RD, Heney D, Jones DR et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (1 Pt 1): 4-12
- Kubota M, Suita S, Tajiri T, et al. Analysis of the prognostic factors relating to better clinical outcome in ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (1): 92-95
- Rudolph P, Lappe T, Hero B, et al. Prognostic significance of the proliferative activity in neuroblastoma. *Am J Pathol* 1997; 150: 133-145
- Kaneko Y, Knudson AG. Mechanism and relevance of ploidy in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29 (2): 89-95
- Cohn SL, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 289-297
- Gilbert-Barnes E, Eisenbrener K. Molecular Pathology and Diagnostics of childhood Tumors. In: Mol Pathol and Diagnostics of Cancer, ed. D.Coppola, 2014, 449-497
- Kobayashi C, Monforte-Munoz HI, Gerbing RB, et al. Enlarged and prominent nucleoli may be indicative of MYCN amplification: a study of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor), undifferentiated/poorly differentiated subtype with high mitosis-karyorrhexis index. *Cancer* 2005; 103: 174-180

23. Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Enjoji M. S-100 positive undifferentiated neuroblastomas with a special reference to the tumor stroma related to favorable prognosis. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 273-283
24. Krishnan C, et al. Detection of isolated tumour cells in neuroblastoma by immunohistochemistry analysis in bone marrow biopsy specimens: improved detection with use of beta-catenin. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 49-57
25. Swerts K, et al. Standardization of the immunocytochemical detection of neuroblastoma cells in bone marrow. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 1433-1440
26. Cheung NK, Zhang J, Lu C, et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062-1071
27. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, et al. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (10): 2699-2708
28. Tonini GP, Boni L, Pession A. et al. MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4S: the Italian experience with 295 children. *J Clin Oncol* 1997; 15: 85-93
29. Neuroblastoma <http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-risk-groups>

2.4. МОЛЕКУЛЯРНОГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ*Людмила Ангелова, Радка Кънева*

Невробластомът (НБЛ) се характеризира с разнородност в своето клинично и биологично поведение. Съвременните стратегии за лечение при пациенти с онкологични болести са съобразени с индивидуалните характеристики на тумора и неговото поведение. Това е особено важно при пациенти с НБЛ, при който има субтипове, които претърпяват спонтанна регресия или диференциация при някои от децата, докато при други прогресират бързо, независимо от приложена мултимодална терапия. Клиничната и биологична хетерогенност е известна отдавна, но само стадият на пациента и неговата възраст са недостатъчни да предскажат поведението на тумора. През последните две десетилетия туморната хистология, статутът на *MYCN*-онкогена и ДНК-съдържанието в туморната клетка (плоидността) се оказаха независими предиктивни фактори за клиничния изход в големи проспективни и ретроспективни изследвания.

Промени в броя на цели хромозоми – туморноклетъчна плоидност. Промени в броя на цели хромозоми са свързани с хипердиплоидия и не предсказват рецидив. Броят на хромозомите, освенкратно, може да бъде променен под форма на анеуплоидии. Отклонението в единичния хромозомен брой варира от ди- до мултизомия, като монозомиите не са никога откривани при НБЛ. Макар да се смята, че почти триплоидните тумори са обикновено благоприятни, те могат, подобно на диплоидните, да се съпътстват от структурни хромозомни аберации и дори *MYCN*-амплификация в поне 20 % от тези случаи.⁵ Обичайно туморите на пациенти с нисък стадий са хипердиплоидни или почти триплоидни и нямат или почти нямат структурни аберации.¹ Този ге-

нетичен подтип е чест при пациенти под еднагодишна възраст, при които туморите са локализирани и с добра прогноза.² Макар че плодността може да е предиктивен маркер за изход при малки деца, прогностичното му значение се губи за деца, по-големи от 1-2 години, вероятно поради факта, че хромозомните промени в диплоидните тумори са допринесли за дисрегулация на молекулни пътища, свързани с неоплазмата.³ Много невробластомни тумори са диплоидни и имат частични загуби, придобиване на генетичен материал, амплификации или други структурни аберации. Рекурентни структурни хромозомни аберации, които се асоциират с напреднал стадий и неблагоприятна прогноза, включват амплификация на *MYCN*, делеции на хромозомни рамена 1p, 3p, 4p и 11q, придобиване на допълнително копие от хромозомно рамо 17q.⁴

Оригиналната диагностика за туморна плоидност е базирана на подходи на класическата цитогенетика или флоуцитометрия (FCM) и образна цитометрия (ICM); днес се смята, че хромозомните проучвания, макар и потенциално много информативни, имат недостатъци (напр. голямо количество диплоидни Шванови клетки може да маскират анеуплоидията) и затова не се използват в рутинната клинична практика. Флоуцитометрията (FACS) пък, макар и отличен метод за установяване на ДНК-съдържание, не може да разкрие структурни хромозомни аберации. Пангеномни техники, като сравнителна геномна хибридизация (array CGH) и микрочипов SNP анализ (SNP array), имат голямо предимство да оценяват едновременно както плоидност, така и структурни аберации (амплификации или типични и атипични хромозомни аномалии).

***MYCN*-амплификация.** *MYCN* е онкоген (локализиран в късо рамо на хромозома 2) със свръхекспресия в човешки неоплазии (НБЛ, рабдомиосарком, медулобластом, тумор на *Wilms* и дребноклетъчен белодробен карцином). Амплификации-

ята се определя като повече от четири копия на диплоиден геном и се открива в 20-25% от НБА.⁵ Многобройни изследвания, фокусирани върху идентифициране на ключови пътища, повлияни от *MYCN*, са установили, че високите нива на експресия на *MYCN* водят до повишена експресия на множество гени, включени в клетъчната пролиферация, и също подтискат експресията на гени, свързани с диференциация и с апоптоза по директен или индиректен начин.⁶ Корелира силно с бърза туморна прогресия и лоша прогноза у пациенти от всяка възраст, независимо от стадий на болестта (с изключение на стадий 1). При пациенти със стадий 2, 3, 4 и 4S амплификацията се свързва със скъсено време без прогресия и с понижена обща преживяемост. *MYCN*-брой копия може да бъде определен с флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH), мултиплексна лигадно-зависима амплификация (MLPA) или аггау CGH. Полимеразната верижна реакция (PCR) не се препоръчва за самостоятелно използване без втори метод. Трябва да се има предвид, че при използване на MLPA, PCR или aCGH хетерогенен *MYCN*-амплифициран тумор лесно може да бъде изпуснат или погрешно да се интерпретира ниска амплификация, ако броят на туморноклетъчните ядра с *MYCN*-амплификация е малък (лошо качество на пробата, след лечение). От основно значение тук е FISH-анализът, който се прави на ниво клетка. Независимо от използвания метод, броят *MYCN*-копия трябва да бъде определен, съотнесено към броя на хромозома 2. Отчита се *MYCN*-амплификация (над четирикратно увеличение на броя сигнали в сравнение с референтни сонди за брой на хромозома), *MYCN*-амплификационна хетерогенност (фокална или разпръсната), *MYCN*-геин (до четирикратно увеличение на генни копия или хромозомни региони), липса на *MYCN*-амплификация (равен брой сигнали на *MYCN*-сонда и референтна сонда за хромозома 2).

Делеции на хромозома 1p. Загуба на хетерозиготност (LOH) на късото рамо на хромозома 1p се открива при 20-35% от НБА.⁷ Тази аберация често се асоциира с амплификация на *MYCN* и се открива при около 70% от агресивните НБА, като е доказано, че загубата на 1p е независим предиктивен фактор за неблагоприятен изход.^{8,9}

Делеции на хромозома 11q. Това е честа структурна аберация, асоциирана с агресивно клинично поведение. Наблюдавана е при около 40-45 % от случаите.¹⁰ Въпреки че тази аберация има обратна корелация с амплификацията на *MYCN*, има малка подгрупа тумори, при които се наблюдават едновременно и 11q LOH, и амплификация на *MYCN*. Многобройни изследвания показват, че двете събития представляват два отделни подтипа тумори, всеки от които се асоциира с лоша клинична прогноза.¹⁰⁻¹² В резултат на това през 2009 г. аберациите на хромозома 11q са включени в класификационната система на Международната група за оценка на риска при невробластома (INRG).¹³ Идентифицирането на тумор-супресорни онкогени на хромозома 11q, които допринасят за агресивност на НБА, е от ключово значение за разбиране на молекулните пътища, дисрегулирани при тези тумори. Въпреки силната асоциация на делеция на 11q с лош изход при НБА, напоследък изследвания на експресионни микро-РНК- и иРНК-профили показват, че те са по-мощни предиктори на клиничния изход от използването само на 11q статус.¹⁴

Придобиване (gain) на генетичен материал на 17q. Най-честата аберация, откривана при НБА, е небалансирано придобиване на генетичен материал от хромозома 17q (сегмент 17q21-qter), наблюдавана при около 70% от туморите.¹⁵⁻¹⁷ Често тази аберация се дължи на небалансирана транслокация на сегмент от 17q21-qter и дистална част на хромозоми 1p или 11q, въпреки че и други хромозоми могат да са включени в придобиване

на материал от 17q.¹⁸ Доказано е в много независими изследвания, че 17q-придобиване значимо се асоциира с напреднал стадий на болестта, по-голяма възраст на пациента, 1p LOH-, 11q LOH-, и *MYCN*-амплификация.¹⁸⁻²² Въпреки това, значението на придобиването на 17q като прогностичен фактор е спорно и се докладват противоречиви резултати.^{17,19,21} Независимо от това дали е независим прогностичен или само модифициращ фактор, идентифицирането на аберации, причинени от дисбаланса на 17q, ще бъдат от критично значение за разбиране на механизмите на прогресията при НБЛ.

Други хромозомни аберации. В допълнение към основните хромозомни аберации при НБЛ се наблюдават и други рекурентни хромозомни аномалии, които могат да имат клинично значение: придобиване на генетичен материал от хромозоми 1q, 2p, 7q, 9p и 11p или загуба на 3p, 4p, 14q, 16p и 19q.²⁰ Тяхното биологично значение, както и гените, свързани с тях, все още не са напълно изяснени.

Откриването на хромозомни аберации при НБЛ може да става чрез използване на различни методи – FISH, MLPA и агау-CGH). Строго препоръчително е да се използват поне два метода, за да се получи достатъчна информация за всички възможни промени (анализи, направени чрез FISH или CGH, дават информация на хромозомно ниво).

Разработена е нова система за стадиране (INRG Staging System, INRGSS), основана на клинични критерии и образна диагностика на тумора за целите на INRG система за класификация.²³ Определена е възраст от 18 месеца като оптимална за разделяне на групите и са дефинирани 16 групи преди начало на терапия на базата на клинични критерии и статистически значими групи с различна очаквана преживяемост без прогресия, стратифицирани според риска съотв. с много нисък, нисък, междинен и висок

риск. През 2009 г. е публикуван консенсус за молекулярна диагностика на Международна група за оценка на риска при невробластом (International Neuroblastoma Risk Group, INRG Biological Committee) за биологични маркери, които да бъдат използвани за молекулярно генетична диагностика при НБЛ, методология, номенклатура и бъдещи насоки.²⁴

Сегментни хромозомни аберации (SCA). Наличието на коя да е от хромозомните аберации (делеция на 1p, 11q -делеция и/или придобиване на допълнителен генетичен материал на хромозома 17q) дефинират сегментен геномен профил. Само пациенти с потвърден непроменен статус на трите хромозоми се считат за такива без сегментни хромозомни аберации. При цялостен геномен анализ на 493 пациенти с НБЛ чрез aCGH са идентифицирани няколко типа профили. Тумори, които се характеризират с бройни хромозомни вариации, показват много добра преживяемост; за разлика от тях, тези със сегментни хромозомни аберации се характеризират с повишен риск от рецидив. Пациенти, при които се наблюдават едновременно и бройни, и сегментни хромозомни аномалии, също са с повишен риск от рецидив. При мултивариационен анализ, при който се анализира както геномен профил, така и други генетични и клинични маркери с прогностична стойност, наличието на SCA, със или без *MYCN*-амплификация, се явява най-силният предиктор за рецидив; други важни клинични показатели са възраст над 18 месеца и стадий 4. При тумори със SCA, възраст, стадий 4, *MYCN*-амплификация, 1p- и 11q-делеции и допълнителен материал на 1q са независими предиктори за намалена обща преживяемост. Анализът на цялостния геномен профил, който разкрива определени механизми на геномна нестабилност, а не анализът на индивидуални генетични маркери е от значение за определяне на риска от рецидив при НБЛ, като добавя към конвенционалните маркери важна прогностична информация.²⁵

При анализ на 8800 пациенти от база-данни на INRG е определен геномният профил на 505 пациенти без амплификация на *MYCN* и е установено, че сегментни хромозомни аберации се наблюдават при 397 случаи, като те са по-чести при диагностицирани над 18 месеца и в стадий 4. При унивариантен анализ делеция на 11q, придобиване на 17q и сегментен геномен профил се асоциират с по-лоша преживяемост без събития.²⁶ В резултат на изследването се установява категорично, че геномният профил, а не индивидуален генетичен маркер, добавя прогностична информация към клиничните маркери (възраст и стадий) при пациенти без амплификация на *MYCN*, подчертавайки важността на геномното изследване. Достъпността и намаляването на цената на мутилокусните техники, като MLPA, и на геномните изследвания, като сравнителна геномна хибридизация (aCGH) и SNP array анализ, подкрепят проспективното изследване на всички НБЛ, а геномният профил, дефиниран от наличие или отсъствие на специфични хромозомни аберации, ще бъде клинично значим за стратифициране на рискови групи, особено при НБЛ без амплификация на *MYCN*.^{24, 26} Наличието на SCA и броят на хромозомни аберации се асоциират с по-голяма възраст и представляват негативен прогностичен маркер за пациенти над 18 месеца при диагностициране с локализиран нерезектабилен НБЛ без *MYCN*-амплификация. По-възрастни пациенти с неблагоприятна туморна хистопрогноза, чиито тумори нямат SCA, е по-вероятно да оцелеят след рецидив, отколкото пациенти, чиито тумори са с хромозомни аберации.³⁰

Хромотриписис и други геномни промени. Освен хромозомните аберации, засягащи части от хромозоми или цели хромозоми, се натрупват данни за друг тип генетични изменения, засягащи определен ген или части от него, както е случаят с делеции в гена *ATRX*, както и хромотриписис – специфична форма на геномни аберации с множество разкъсвания, засягащи определени хромозоми или хромозомни рамена, последвани

от случайно събиране на отделните фрагменти. Докато мутации/делеции в *ATRX*-гена се наблюдават при определен подтип (над 18-месечна възраст, без *MYCN*-амплификация), хромотриписис се установява при всички възрастови групи с от недиференцирани и нискодиференцирани тумори (честота от 4.3-18%).²⁷⁻²⁹

Биологични субтипове. На базата на биологични фактори и подобро разбиране на молекулярното развитие на неврални клетки, от които възниква НБЛ, невробластомните тумори се категоризират в следните три биологични типа³¹: (1) тип 1 – характеризира се със загуба или придобиване на цели хромозоми; експресира TrkA-невротрофин-рецептор, хипердиплоиден е и има тенденция за спонтанна регресия; (2) тип 2A – характеризира се с промяна в брой копия в части от хромозомите; експресира TrkB-невротрофин-рецептор и негов лиганд, има допълнителен материал в хромозома 17q, загуба на хетерозиготност за 14q или 11q и е геномно нестабилен; (3) тип 2B – най-общо има амплификация в *MYCN*-гена, допълнителен материал в хромозома 17q, загуба на материал от хромозома 1p и експресия на TrkB-невротрофин-рецептор и неговия лиганд. За прецизиране на невробластомния рисков клас специфичните генетични промени могат да бъдат комбинирани с традиционни клинични фактори, като възраст и туморен стадий. Тези биологичните субтипове засега не се използват за определяне на лечение, но се знае, че тип 1 има много благоприятна, докато тип 2A и 2B – лоша прогноза.

Генетични маркери и изследвания. Асоциирането на геномни аберации с различни клинични изяви води до извода, че въвеждането на геномна диагностика в процеса на вземане на терапевтично решение е от съществено значение. Според няколко европейски, американски и японски групи и препоръки на INRG биологичната група

при всеки НБЛ трябва да бъдат анализирани задълбочено най-често засяганите геномни области. Диагностичните методи са основно молекулярно-генетични: array CGH (сравнителна геномна хибридизация), I-FISH (еднолокусна интерфазна флуоресцентна *in situ* хибридизация), MLPA (мултиплексна лигадно-зависима амплификация), PCR (полимеразно-верижна реакция).³²

Молекулярно-генетични изследвания след цитотоксична терапия. Този вид тумор на тъкан често пъти съдържа само малък брой туморни клетки, които вследствие на терапията показват индуцирани регресивни промени. Възможността за ниско туморноклетъчно съдържание трябва да се има предвид при ДНК-екстрахиране. Предхождащо цитотоксично лечение може да причини големи затруднения в интерпретацията на FISH поради полиплоидизация след терапия и центромерни асоциации. Интерпретацията трябва да бъде правена внимателно, като в доклада трябва да се акцентира, че изследванията са проведени след цитотоксично лечение.

Генни продукти с прогностично значение. Данни от експресия на геном от невробластомни туморни клетки могат да бъдат получени ретроспективно и да имат прогностично значение; оценява се експресия на TRKA и CD44.³³ TRKA е първична компонента на високоафинитетния рецептор на невронален растежен фактор (NGFR) и се кодира от *trkA* (p140trk) протоонкоген, експресиран в приблизително две трети от НБЛ, конкретно – в стадий 1, 2, 4S и в тумори с нормален брой копия на *MYCN*; изследването на антигена се извършва върху замразени и парафинови срези, като TRKA-експресията се измерва имунохистохимично; поради това се препоръчва да се съхранява туморна тъкан на -80° С или по-малко и да се екстрахира РНК, за да се предприема такова изследване. CD44 е клетъчно повърхностен гликопротеин, включен в между-

клетъчни или клетъчноматриксни взаимодействия; стандартната молекула CD44 се експресира във всички случаи на стадий 1 и 2, но само в половината от по-напреднали стадии. Тъй като е докладвана обратна корелация между *MYCN*-амплификация и CD44-експресия, CD44-негативните тумори се обособяват като високоагресивна и метастатична подгрупа.

За да се гарантира надеждно и стандартизирано качество на генетичните изследвания, е иницирано проучване за качествен контрол от European Neuroblastoma Quality Assessment Group (ENQUA).³³ Създадено е и е публикувано от International Neuroblastoma Risk Group (INRG) техническо и интерпретиращо ръководство за молекулярна диагностика по отношение на начин за вземане и съхранение на проби, докладване на *MYCN*-статус, вкл. хетерогенност, оценка на сегментни хромозомни аберации и др. В рамките на INRG са дефинирани и стандартизирани методи за определяне на минимална болест (MD) и минимална резидуална болест (MRD) чрез имуноцитология (IC), използвайки дисиамоганглиозид G(D2) и количествена обратнотранскриптна полимеразна верижна реакция (QRT-PCR) за изследване на нива на тирозин-хидроксилазна иРНК.³⁵ Ключово за изясняване на механизмите, чрез които хромозомните аберации намаляват общата преживяемост, е да се идентифицират онкогени и тумор-супресорните гени, локализирани в области на установени аберации. Класификациите и стратифицирането на риска продължава да се оптимизира и в бъдеще данните от профилиране на микро-РНК- и иРНК-експресия, епигенетични модификации и геномен анализ на копийни варианти ще се интегрират към сегашната INRG-система.

В

- Препоръчва се молекулярногенетични изследвания да се извършват върху туморен материал, оценен от патолог, преди началото на терапията.
- За провеждане на молекулярногенетични анализи се препоръчва ръководството на European Neuroblastoma Quality Assessment Group (ENQUA).
- При всеки невробластом се препоръчва да се изследват най-честите геномни аберации (*MYCN*-статус, *del 11q* и плоидност) с цел избор на най-подходящ терапевтичен подход.
- Препоръчва се използване на сравнителна геномна хибридизация (aCGH) или MLPA за анализ на структурни хромозомни аберации (делеции в 1p, 3p, 4p, 11q или придобиване на генетичен материал в 1q, 2p, 17q).



- *Понастоящем у нас все още не се провежда молекулярно-(цито)генетичен анализ за невробластом, но за целта е възможно използване на външни референтни лаборатории.*
- *Надеждната интерпретация на молекулярно-генетичните резултати е критично зависима от тясната колаборация между патолог и молекулярен биолог/генетик.*
- *При молекулярногенетично изследване е необходимо туморното съдържание на изследваната проба да бъде над 60%, определено от патолог.*
- *При невробластом се препоръчва изследване на *MYCN*-онкоген, хромозома 11q14-23, 1p36.3 и 17q22-25 поне чрез два метода – FISH и един от следните: array-CGH/CGH, MLPA или PCR.*
- *За установяване на цялостен/частичен хромозомен дисбаланс и на масивно геномно пренареждане (хромотриписис) при високорисков невробластом се препоръчва молекулярна диагностика чрез SNP array/aCGH с много висока плътност на пробите или чрез геномно секвениране от ново поколение.*
- *Препоръчително е вземане на проби от периферна кръв и костен мозък при поставяне на диагноза, преди и след миелоаблативна терапия и в края на лечението.*
- *За експресионни генетични изследвания е необходим свежо замразен туморен материал.*
- *Молекулярно гентипиране може да се провежда и върху цитологичен материал от костен мозък и циркулиращи туморни клетки.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaneko Y, et al. Different karyotypic patterns in early and advanced stage neuroblastomas. *Cancer Res* 1987; 47 (1): 311-318
2. Brodeur GM, Nakagawara A. Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14 (2): 111-116
3. Kaneko Y, Knudson AG. Mechanism and relevance of ploidy in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29 (2): 89-95
4. Brodeur GM, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (2): 93-101
5. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985; 313: 1111-1116
6. Knoepfler PS, Cheng PF, Eisenman RN. N-myc is essential during neurogenesis for the rapid expansion of progenitor cell populations and the inhibition of neuronal differentiation. *Genes Dev* 2002; 16 (20): 2699-2712
7. Brodeur GM, Fong CT. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 41 (2): 153-174
8. Fong CT, et al. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: correlation with N-myc amplification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (10): 3753-3757
9. Attiyeh EF, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2243-2253
10. Guo C, et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas. *Oncogene* 1999; 18 (35): 4948-4957
11. Michels E, et al. ArrayCGH-based classification of neuroblastoma into genomic subgroups. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46 (12): 1098-1108
12. Luttikhuis ME, et al. Neuroblastomas with chromosome 11q loss and single copy MYCN comprise a biologically distinct group of tumours with adverse prognosis. *Br J Cancer* 2001; 85 (4): 531-537
13. Cohn SL, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 289-297
14. Schulte JH, et al. Accurate prediction of neuroblastoma outcome based on miRNA expression profiles. *Int J Cancer* 2010; 127 (10): 2374-2385
15. Meddeb M, et al. Additional copies of a 25 Mb chromosomal region originating from 17q23.1-17qter are present in 90% of high-grade neuroblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 17 (3): 156-165
16. Caron H. Allelic loss of chromosome 1 and additional chromosome 17 material are both unfavourable prognostic markers in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24 (4): 215-221
17. Bown N, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (25): 1954-1961
18. Schleiermacher G, et al. Variety and complexity of chromosome 17 translocations in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39 (2): 143-150
19. Spitz R, et al. Gain of distal chromosome arm 17q is not associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (13): 4835-4840
20. Brinkschmidt C, et al. Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of neuroblastomas – an important methodological approach in paediatric tumour pathology. *J Pathol* 1997; 181 (4): 394-400
21. Buckley PG, et al. Chromosomal and microRNA expression patterns reveal biologically distinct subgroups of 11q neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (11): 2971-2978
22. Savelyeva L, Corvi R, Schwab M. Translocation involving 1p and 17q is a recurrent genetic alteration of human neuroblastoma cells. *Am J Hum Genet* 1994; 55 (2): 334-340
23. Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 298-303

24. Ambros PF, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009; 100: 1471-1482
25. Janoueix-Lerosey I, et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1026-1033
26. Schleiermacher G, et al. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012; 107: 1418-1422
27. Cheung NK, et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062-7110
28. Molenaar JJ, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis genes. *Nature* 2012; 483 (7391): 589-9310
29. Ambros IM, et al. Ultra-High Density SNParray in Neuroblastoma Molecular Diagnostics. *Front Oncol* 2014; 12 (4): 202
30. Defferrari R, et al. Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification. *Br J Cancer* 2015; 112 (2): 290-295
31. Garrett M. Brodeur & rochelle bagatell mechanisms of neuroblastoma regression. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014; 11: 704-713
32. Ambros IM, et al. A multilocus technique for risk evaluation of patients with neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(4): 792-804
33. LNESG2 Study: Guidelines for the treatment of patients with localized resectable neuroblastoma and analysis of prognostic factors. A protocol of the SIOP-E neuroblastoma group, Amendment 1, revision date December 1, 2006
34. Beiske K, et al. Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer* 2009; 100 (10): 1627-1637

3

Стадиране

3



3

СТАДИРАНЕ

3.1. INSS- И INRGSS-СТАДИРАНЕ

Надя Димитрова, Искра Христовоза

Международната стадираща система за невробластом (International Neuroblastoma Staging System – INSS) е приета през 1988 г., ревизирана е през 1993 г. и се основава на находката след проведено хирургично лечение.^{1,2} Описанието на стадии/прогностични групи е представено на Табл. 1. Тъй като INSS е постоперативна стадираща система, използването ѝ може да доведе до някои вариации при определяне на стадия от различните медицински екипи в зависимост от хирургичната стратегия и опита им.

Таблица 1. Международна стадираща система за невробластом.

International Neuroblastoma Staging System – INSS	
Стадий/ прогностична група	Описание
Стадий 1	Локализиран тумор с пълно макроскопски видимо отстраняване, със или без микрокопски доказан остатъчен тумор; репрезентативните ипсилатерални лимфни възли не са засегнати от тумора при микрокопско изследване (лимфните възли, прикрепени към първичния тумор и отстранени с него, може да са позитивни).

Стадий 2A	Локализиран тумор с непълно макроскопски видимо отстраняване; репрезентативните ипсилатерални лимфни възли, които не са прикрепени към тумора, са негативни при микрокопско изследване.
Стадий 2B	Локализиран тумор със или без пълно макроскопски видимо отстраняване, с позитивни ипсилатерални лимфни възли, които не са прикрепени към тумора. Уголемените контралатерални лимфни възли са негативни при микрокопско изследване.
Стадий 3	Нерезектабилен едностранен тумор, който инфилтрира срединната линия, със или без ангажиране на регионални лимфни възли; или локализиран едностранен тумор с ангажиране на контралатерални лимфни възли; или тумор по срединна линия* с двустранно прорастване чрез инфилтрация (нерезектабилен) или чрез ангажиране на лимфни възли.
Стадий 4	Всеки първичен тумор с дисеминация в далечни лимфни възли, кости, костен мозък, черен дроб, кожа и/или други органи, освен тези, описани в стадий 4S.
Стадий 4S	Локализиран първичен тумор (както е дефиниран в стадий 1, 2A или 2B) с дисеминация само в кожа, черен дроб и/или костен мозък** (при деца до 12 месечна възраст) ³

* Срединна линия се определя от гръбначния стълб. Туморите, произлизащи от едната страна и преминаващи срединната линия, са тези, които инфилтрират гръбначния стълб или преминават от другата му страна.

** Ангажирането на костен мозък в стадий 4S трябва да е минимално (< 10% от всички ядрени клетки да са малигнени при костномозъчна биопсия или изследване на аспират от костен мозък). При по-обширно засягане на костен мозък трябва да се определи стадий 4. Резултатите от mIBG (metaiodobenzylguanidine) сканиране (ако е извършено) трябва да са негативни за костен мозък.

За разлика от INSS, Международната стадираща система за рискови групи при невробластом (International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS)⁴ е предоперативна система, основана на наличие или отсъствие на рискови фактори, определени с образно изследване (image-defined risk factors – IDRFs), и/или на метастазирал тумор към момента на диагнозата. Системата на образно определени рискови фактори (IDRFs, image-defined risk factors)^{5, 6} е списък от хирургични рискови фактори, които се откриват при образно изследване и могат да направят тоталната туморна ексцизия потенциално рискована или затруднена, както и да увеличат риска от хирургични усложнения. Списък на IDRFs е представен на Табл. 2.

Таблица 2. Образно определени рискови фактори (IDRFs).

IDRFs за невробластом
Ипсилатерален тумор, засягащ две части на тялото: шия и гръден кош; гръден кош и корем; корем и малък таз
Шия
Тумор, обхващащ каротидна и/или вертебрална артерия и/или вътрешната югуларна вена
Тумор, разпространяващ се към основа на череп
Тумор, притискащ трахея
Шийногръдна област

Тумор, обхващащ корени на брахиален плексус
Тумор, обхващащ подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия
Тумор, притискащ трахея
Гръден кош
Тумор, обхващащ аорта и/или големи клонове
Тумор, притискащ трахея и/или главни бронхи
Тумор в долен медиастинум, инфилтриращ костовертебрална област между Th9 и Th12
Гръднокоремна област
Тумор, обхващащ аорта и/или куха вена
Корем/малък таз
Тумор, инфилтриращ портална вена и/или хепатодуоденален лигамент
Тумор, обхващащ клонове на горна мезентериална артерия при мезентериален ствол
Тумор, обхващащ начало на трункус целиакус и/или горна мезентериална артерия
Тумор, навлизащ в един или два бъбречни хилуса
Тумор, обхващащ аорта и/или куха вена
Тумор, обхващащ илиачни съдове
Тумор в малкия таз, преминаващ incisura ischiadica

Интраспинално разрастване на тумор, независимо от локализация, при положение, че:
Повече от една трета от вертебралния канал в аксиална равнина е засегнат и/или перимедуларните лептоменингеални пространства са невидими и/или гръбначномозъчната проводимост е нарушена
Инфилтрация на съседни органи/структури
Перикард, диафрагма, бъбрек, черен дроб, дуоденопанкреатична област и мезентериум
Състояния, които се описват, но не се считат за IDRFs
Мултифокален първичен тумор
Плеврален излив, със или без малигненни клетки
Асцит, със или без малигненни клетки

Описание на INRGSS-стадиите е представено на Табл. 3.³

Таблица 3. Стадии според Международна стадираща система за рискови групи при невробластом.

International Neuroblastoma Risk Group Staging System - INRGSS	
Стадий	Описание
L1	Локализиран тумор, незасягащ жизнено важни структури според IDRFs и ограничен в една част на тялото
L2	Локорегионален тумор с наличие на един или повече IDRFs
M	Болест с далечни метастази (освен стадий MS)
MS	Метастазирала болест при деца под 18 месеца с метастази, ограничени в кожа, черен дроб и/или костен мозък

Забележка: пациенти с мултифокални първични тумори трябва да се стадират според най-обширното разпространение на болестта, както е описано в таблицата

Комбинацията от INRGSS, предоперативно образно изследване и биологични фактори служи за определяне на рискова група за всеки пациент, която дефинира оценка на прогноза и решение за подходящ лечебен подход.

A

За стадиране на пациенти с невробластом се препоръчва използване на предоперативна стадираща система INRGSS и на постоперативна стадираща система INSS.



Правилното приложение на предоперативната стадираща система INRGSS служи за определяне на риска преди започване на лечение и улеснява сравнението на лечебните резултати между различни медицински екипи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6 (12): 1874-1881
2. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466-1477
3. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4358-4364
4. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298-303
5. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:8483-8489
6. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 261 (1): 243-57, 2011

3.2. СТРАТИФИКАЦИЯ НА РИСК ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ

Милена Белчева, Искра Христова, Иван Мумджиев

Биологичната хетерогенност на невробластома (НБЛ) определя широк спектър на клинично протичане – от случаи на спонтанна регресия и диференциация до случаи с бърза туморна прогресия, независимо от приложено интензивно комплексно лечение. Установяването на достоверни предиктори на прогнозата и определянето на оптимална терапевтична стратегия за всеки отделен новодиагностициран пациент са от ключово значение за увеличаване на преживяемостта, успоредно с намаляване на тежестта и късните ефекти на лечение. През последните десетилетия стратификацията на болните според риска е базирана върху комбинация от рутинно изследвани в практиката клинични и биологични детерминанти. В исторически план най-често използвани от тях са възраст на пациента към момента на диагнозата, клиничен стадий, хистологична характеристика на тумора и някои негови цитогенетични параметри – амплификация на *MYCN*-онкогена, пloidия и сегментни хромозомни аберации. Възрастта при диагноза е един от най-значимите клинични фактори на прогнозата. Според COG преживяемостта на пациенти с НБЛ е обратно пропорционална на тяхната възраст при диагноза: петгодишната обща преживяемост (OS) е 94% за деца под една година, 60% за 1-4-годишните и 55% за тези между 5 и 9 години. Децата под една година имат благоприятна прогноза, независимо от клиничния стадий, докато 60% от тези над 18-24-месечна възраст се представят с метастатична болест и общата им преживяемост не превишава 40%. По-нови изследвания доказват, че изместване на възрастовия праг от 12 на 18 месеца не променя прогнозата.¹ International Neuroblastoma Pathology Classification, разработена от *Shimada*, отчита комплексното влияние на морфологични критерии, като МКИ (митотично-кариорективен индекс), степен на туморна дифе-

ренциация и възраст на пациента при диагноза. Въпреки че прогностичното значение на тази система е добре документирано, не всички центрове извън САЩ я прилагат рутинно.

Системата на International Neuroblastoma Staging System (INSS) е широко използвана в световен мащаб за стадиране и стратификация на риска. Тя отчита локалното и далечно разпространение на тумора, степента на постигната хирургична резекция и възрастта при диагнозата. По своята същност това е постоперативна стадираща система, върху която влияние оказват както обективни, така субективни фактори – операбилност, локални практики на онкологичната хирургия, клинично състояние на пациента. При това болните, неподлежащи на оперативно лечение, не могат да бъдат прецизно стадираны. С цел преодоляване на тези недостатъци чрез консенсус е създадена нова система на стадиране – International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System, базирана върху предоперативни образни изследвания.² Тя е симплифицирана и има предимствата на обективност и възпроизводимост, без да се влияе от степента на оперативна резекция. При нея локализираните тумори се стадират въз основа на хирургичен риск, оценен чрез наличие или отсъствие на критерии, дефинирани въз основа на образни изследвания и свързани с обхващане или инфилтриране от тумора на витални структури.³ Обичайно оперативното отстраняване на тумори без нито един образно-дефиниран критерий на риск е успешно и безпроблемно. Метастатичните тумори се определят като стадий M. Стадий MS, подобно на стадий 4S съгласно INSS, се отнася към случаите с метастази, ограничени до кожа, черен дроб и костен мозък (с ангажиране по-малко от 10%) при деца под 12-месечна възраст при диагноза.

Геномната амплификация на *MYCN* е най-мощният фактор, определящ прогнозата. *MYCN* е онкоген, кодиращ транскрипционен фактор, потенциращ туморна пролиферация; амплифициран е при около 20-25% от НБЛ и корелира с агресивен клиничен ход и лоша прогноза, независимо от възраст, стадий при диагноза и интензитет на приложено лечение. В прогностичен аспект изследването му е от критично значение при пациенти с метастатична дисеминация под 18-месечна възраст⁴ и за всички тумори в клиничен стадий 3 по INSS.

При НБЛ са установени множество цитогенетични аномалии.⁵ Те се систематизират в две групи с различно прогностично значение: сегментни хромозомни аномалии (делеции или небалансирани излишъци на хромозомен материал) и бройни хромозомни аберации. Сегментните хромозомни аномалии корелират с агресивен туморен фенотип и лоша прогноза; най-чести сред тях са *del 1p* и *del 11q*. Делеция на късото рамо на 1 хромозома се наблюдавана в 20-35% от случаите, асоциира с позитивен *MYCN*-статус и неблагоприятен хистологичен вариант и се свързва с висок риск от рецидив при тумори без метастатична дисеминация. Делеция на 11q се среща в 25-44% от случаите и е свързана с напреднал стадий и кратък интервал до прогресия. Тази аберация не се съчетава с *MYCN* и следователно характеризира отделна субгрупа на тумори с агресивен характер.^{6,7} Пloidията характеризира общия хромозомен брой в клетките на туморната лезия. Хипердиплоидните тумори имат благоприятна прогноза, докато диплоидните корелират с лоша прогноза при болни под 18-месечна възраст с метастатична болест и негативен *MYCN*-статус. Използването в прогностичен план на комплексни методи за изследване на целия туморен геном налага валидирането им в проспективни клинични проучвания.

В опит да хармонизира прогностичните критерии и да създаде глобална система за стратификация на риска, новата International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System инкорпорира най-мощните, установени до момента прогностични фактори при пациентите с НБЛ: възраст при диагноза, клиничен стадий според INRG Staging System, хистологичен вариант и степен на диференциация на тумора, *MYCN*-статус, 11q-аберации, пloidия.^{8,9} Това е международна консенсусна претерапевтична схема, разработена на базата на подробен анализ на 8800 деца с НБЛ, диагностицирани между 1990 и 2002 г. Горепосочените седем клинично и статистически значими прогностични фактори позволяват разпределение на болните в 16 групи (Табл.1).

Въз основа на преживяемостта без събития (EFS) на цялата кохорта International Neuroblastoma Risk Group Task Force дефинира четири основни рисковни групи при НБЛ: (i) EFS > 85% – много нисък риск; (ii) EFS 75-85% – нисък риск; (iii) EFS 50-75% – междинен риск; (iv) EFS < 50% – висок риск.^{10,11} По този начин чрез съчетание от начални стадиращи изследвания, клинични и биологични параметри всеки новодиагностициран пациент може да бъде класифициран в съответна прогностична група, което определя конкретната терапевтичната стратегия.

Невробластоми с много нисък риск. Това са тумори без *MYCN*-амплификация или 11q-аберации. Разграничават се три групи болни: пациенти във всяка възраст в INRG стадий L1 и L2 с ганглионевробластом (ГНБЛ) и съзряващ ганглионевром (ГН); пациенти във всяка възраст в INRG стадий L1 и всякакъв хистологичен тип; деца под 18 месеца в стадий MS. Лечението на пациентите в стадий L1 е само хирургично. При тези в MS стадий се възприема поведение на изчакване и проследяване без лечение поради подчертан потенциал на тумора към спонтанна регресия. Децата с НБЛ с много нисък риск имат отлична прогноза и преживяемост, доближаваща 100%.

Невробластоми с нисък риск. Групата включва пациенти под 18-месечна възраст в стадий L2 без *MYCN*-амплификация или 11q-аберации на тумора; деца над 18 месеца с нодуларен или диференциращ ганглионевробластом в стадий L2; деца под 18-месечна възраст в стадий M с хипердиплоидни тумори.¹² Терапевтичната стратегия е базирана главно върху хирургично лечение. Адювантна химиотерапия е показана при незадоволителна (под 50%) туморна резекция или в случай на животозастрашаващи прояви. Рецидиви в групата на НБЛ с нисък риск са предимно локални и се лекуват по хирургичен път; в редки случаи на метастатична дисеминация конвенционалната химиотерапия успешно повлиява рецидива.

Невробластоми с междинен (интермедиерен) риск. Към тази група се причисляват: пациенти под 18-месечна възраст в стадий L2 с делеция на 11q; деца над 18 месеца в стадий L2 с недиференциран НБЛ; деца под 12 и 12-18-месечна възраст с метастатична дисеминация и диплоидни тумори. *MYCN*-статусът е негативен при всички болни. Лечението включва умерено интензивна химиотерапия с последващо оперативно лечение. Тенденцията при тази група е в посока на терапевтична дезескалация и уточняване на минималната необходима химиотерапия. Пациенти с 1p- или 11q-делеции не подлежат на дозова редукция, тъй като имат висок риск от рецидиви. Оперативното лечение цели максимално пълна туморна резекция, но без поемане на витален риск.

При преценка за нерезектабилност въз основа на образно дефинирани критерии за риск е показана химиотерапия в неoadювантен аспект след предварително биопсично изследване. Лъчелечение при пациенти с междинен риск се прилага само в случай на органно нарушение, дължащо се на голям, неотговарящ на химиотерапия тумор (малки кърмачета в стадий 4S с чернодробни метастази и дихателна недостатъчност и значително по-рядко – при пациенти с епидурално засягане и симптоми на медуларна компресия).

Невробластоми с висок риск. Тази група обхваща всички пациенти с *MYCN*-амплификация на тумора, независимо от стадий; деца в стадий M над 18-месечна възраст и пациенти в стадий MS с 11q-аберации. Лечебният подход при тази група се състои в интензивна индукционна химиотерапия, хирургично лечение, миелоаблативна химиотерапия, последвана от автоложна трансплантация на периферни стволови клетки, и поддържащо лечение, включващо диференциращ агент (*13-cis-retinoic acid*), със или без таргетна терапия (*dinutuximab*). Ролята на ранна оперативната интервенция при деца с високорисков НБЛ остава противоречива; провеждане на debulking-операции – също. Като правило пълна резекция в началото е непостижима, но тя следва да се обсъжда при първа възможност.

В

Препоръчва се систематично определяне на рисковата група на всеки новодиагностициран пациент с невробластом според критериите на International Neuroblastoma Risk Group (INRG) класификационната система на базата на възраст при диагноза, клиничен стадий (INRGSS), хистологичен вариант и степен на диференциация на тумора, *MYCN*-статус, 11q-аберации и пloidия.

Таблица 1. International Neuroblastoma Risk Group (INRG) претерапевтична класификационна схема.

INRG стадий	Възраст (мес.)	Хистологична категория	Диференциация	MYCN ампл.	11q абер.	Плоидия	Рискова група
L1/L2		Матуриращ ГН, смесен ГНБА					A: много нисък
L1		Всяка, без матуриращ ГН или смесен ГНБА		не			B: много нисък
				да			K: висок
L2	< 18	Всяка, без матуриращ ГН или смесен ГНБА		не	не		D: нисък
					да		G: междинен
	≥ 18	Нодуларен ГНБА, НБА	диференциран	не	не		E: нисък
					да		H: междинен
		недиференциран	не			N: висок	
				да			N: висок
M	< 18			не		хиперплоидия	F: нисък
	< 12			не		диплоидия	I: междинен
	12-18			не		диплоидия	J: междинен
	< 18			да			O: висок
	≥ 18						P: висок
MS	< 18			не	не		C: много нисък
					да		Q: висок
				да			R: висок



Използването на Neuroblastoma Risk Group (INRG) класификационната система позволява дефиниране на хомогенни групи от пациенти с новодиагностициран невробластом, като по този начин прави възможно съпоставяне и интерпретиране на клинични резултати от многобройните риск-ориентирани клинични изпитвания.

ЛИТЕРАТУРА

1. London WB, et al. Evidence of an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6459-6465
2. Park JR, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 985-993
3. Simon T, et al. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 965-969
4. Canete A, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma experience. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1014-1019
5. Zhu H, et al. Genetic prognostic markers in neuroblastoma. *NAJ Med Sci* 2010; 3: 123-127
6. Attiyeh EF, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome of neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2243-2253
7. Plantaz D, et al. Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking MYCN amplification. *Int J Cancer* 2001; 91: 680-686
8. Cohn, S. L. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 289-297
9. Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 298-303
10. Clay W, et al. Progress towards personalized therapeutics: biologic and risk-detected therapy for neuroblastoma. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1411-1423
11. Ora I, et al. Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: Impact on future clinical and basic research. *Seminars Cancer Biol* 2011; 21: 217-228
12. Simon T, et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Ped Hematol Oncol* 2004; 26: 791-796

3.3. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (ПЪРФОРМАНС СТАТУС)

Искра Христова, Валерия Калева

Пърформанс статусът (performance status, PS) е измерване на функционалното състояние на пациента в условията на ежедневната му дейност за даден момент от време. На практика PS представява количествена оценка на общо състояние и дееспособност, включваща физически, психологически, емоционални, духовни и социални аспекти, повлияни от опита, вярата и възприятията на индивида.¹

Въз основа на стойността на PS се определя дали пациентът е показан за противотуморно лекарствено лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв трябва да бъде обемът на палиативни грижи, а в клинични проучвания служи за мярка на качеството на живот.

Показателят е въведен в средата на XX век с цел да се прогнозира преживяемостта на пациента. Най-често използваните международни скали за PS са тези на *Karnofsky*^{2,4}, *ECOG/WHO/Zubrod*^{5,6}, а при деца се практикува предимно скалата на *Lansky*⁷.

Скала на Karnofsky

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живота
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% – смърт.

Скала на ECOG/WHO/Zubrod

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическа активност, но възможност за извършване на лека работа)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към него (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт.

Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и *ECOG/WHO/Zubrod* е проведено в голяма група пациенти⁷:

ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100

ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60

ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40

ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20

При деца се използва скала на *Lansky*⁷:

100% – нормално състояние, напълно активен

90% – минимално ограничение на физическата активност

80% – активен, но се уморява бързо

Леки, до умерени ограничения:

70% – по-голямо ограничение както във времетраенето, така и в активността при игри

60% – минимална активност при игра, заангажира се с ограничена активност

50% – лежи през повечето време от деня, може да се облича, включва се в леки игри и активности, нуждае се от помощ, избягва активни игри

Умерени до тежки ограничения:

40% – повечето време е в леглото, включва се при лека активност

30% – прекарва в леглото, необходима е помощ при леки игри

20% – често заспал, напълно отказва игри, ограничена и пасивна активност

10% – не играе, не става от леглото

0% – смърт.

A

- Скалата за пърформанс статус по *Lansky* се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневно активността на болните.
- Количествена оценка на пърформанс статус се препоръчва като критерий за избор на терапевтично поведение и за прогноза.



При всички пациенти с невробластом задължително се извършва оценка на пърформанс статус по скалата на *Lansky*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Testa M, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Eng J Med* 1996; 334 (13): 835-840
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949. Page 196
3. Yates J, et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 48 (8): 2220-2224
4. Schag CC, et al. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 187-193
5. Zubrod C, et al. Cancer-appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960; 11: 7-33
6. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
7. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141
8. Lansky SB, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656

4 Хирургично поведение



4.1. ХИРУРГИЯ ПРИ НИСЪК И МЕЖДИНЕН РИСК*Цвятко Георгиев, Александър Йонков*

В групата на невробластом (НБЛ) с нисък риск се включват всички пациенти от стадий 1 или стадий 2А и 2В, без *MYCN*-амплификация на тумора. Тази категория включва и деца под едногодишна възраст в стадий 4S, с благоприятна хистология и с ДНК-индекс > 1.

В групата на НБЛ със среден (интермедиерен) риск се включват пациенти от 1.5- до 12-годишна възраст в стадий 2А и 2В, без *MYCN*-амплификация на тумора, при операбилност до 50% (или само биопсиран); деца между 0- и 1.5-годишна възраст в стадий 3, без *MYCN*-амплификация на тумора, с благоприятна хистология; кърмачета в стадий 4, без *MYCN*-амплификация на тумора; деца между 1- и 1.5-годишна възраст в стадий 4, без *MYCN*-амплификация на тумора, с благоприятна хистология и ДНК-индекс > 1.

В съвременни проучвания ролята на хирургичното лечение при невробластом (НБЛ) с нисък и междинен риск се преразглежда, което е във връзка с данни за висока честота на усложнения, свързани с опитите за радикална екстирпация при пациенти, при които са налице хирургични рискови фактори (SRF). Това е в контраст с отличните резултати, постигнати при хирургично лечение на деца с локализиран процес и без SRF.^{1,2} Тъй като голяма част от тези пациенти имат отлична прогноза за преживяемостта, е важно да се из-

бегне морбидността, свързана с ненужни хирургични намеси. Понастоящем терминът *хирургични рискови фактори* е заменен от понятието *образнодефинирани рискови фактори* (IDRFs): международна класификация, която се базира на данни, получени предоперативно с методи на образната диагностика, имаща за цел да насочи вниманието на хирурзите към случаи, в които резекцията би била рискова или непълна (виж *Раздел 3.1., Табл. 2*).³

Индикациите за хирургично лечение в различните случаи варират: (1) първична радикална екстирпация при пациенти с локализирани формации; (2) получаване на биосичен материал в случаи, в които радикална екстирпация би била рискова; (3) резекция на туморна формация след химиотерапия или естествена инволюция в случаи, в които ползите превишават потенциални рискове; (4) деца с адренални формации на възраст под 90 дни при диагноза подлежат на наблюдение (без резекция или биопсия).

На активно хирургично поведение при диагноза подлежат пациенти в следните две категории⁴: (1) тумори, подходящи за първично радикално хирургично лечение – локализирани процеси, негативни по отношение на IDRFs; (2) тумори, подходящи за биопсия – локализирани формации, положителни по отношение на IDRFs, както и метастатични процеси, при които екстирпацията на първична формация се приема за алтернатива на биопсия в случаи, които са IDRFs-негативни.

На опит за радикална екстирпация след предхождаща химиотерапия подлежат следните групи болни: (1) пациенти на възраст под 90 дни при диагноза с персистираща или нарастваща адренална формация след период на наблюдение; (2) пациенти на възраст под 18 месеца при диагноза с локализиран процес, при които IDRFs са се негативирали след химиотерапия; (3) пациенти на възраст под 12 месеца при диагноза с метастатични

процеси и сегментни хромозомни аберации, които са IDRFs-негативни; (4) пациенти на възраст под 12 месеца при диагноза с метастатични процеси в кости, бял дроб и/или централна нервна система (ЦНС), без данни за резидуални метастатични лезии (с изключение на черен дроб), без значение от IDRFs-статус; (5) пациенти на възраст над 18 месеца при диагноза с локализиран диференциращ се процес, при които IDRFs са се негативирали след химиотерапия; (6) пациенти на възраст над 18 месеца при диагноза с локализиран недиференциран или слабо диференциран тумор, без значение от IDRFs-статус.

В групата на пациентите, при които би могло да се пристъпи към опит за радикална екстирпация след обсъждане и преценка на съотношението риск/полза, влизат: (1) пациенти на възраст под 90 дни при диагноза с персистираща или нарастваща адренална формация след период на наблюдение, при които IDRFs остават позитивни по времето, по което следва да се пристъпи към хирургично лечение; (2) пациенти на възраст под 18 месеца при диагноза с локализиран процес и сегментни хромозомни аберации,

които остават IDRFs-позитивни след химиотерапия; (3) пациенти на възраст под 12 месеца при диагноза с метастатични процеси и сегментни хромозомни аберации, които остават IDRFs-позитивни след химиотерапия; (4) пациенти на възраст над 18 месеца при диагноза с локализиран диференциращ се процес, които остават IDRFs-позитивни след химиотерапия; (5) тумори, които остават IDRFs-позитивни и симптоматични в края на предвидените химиотерапевтични курсове.

Опити за радикално хирургично лечение не са препоръчителни в следните случаи: (1) пациенти на възраст под 18 месеца при диагноза с локализиран процес, които остават IDRFs-позитивни след химиотерапия или естествена инволюция, освен в случаи със сегментни хромозомни аберации; (2) пациенти на възраст под 12 месеца при диагноза с метастатични процеси и без сегментни хромозомни аберации, без значение от IDRFs-статус; (3) пациенти на възраст под 12 месеца при диагноза с персистиращи метастатични процеси (с изключение на черен дроб) след края на предвидените химиотерапевтични курсове.

В

- При невробластом с нисък и междинен риск се препоръчва предоперативна оценка на рисков фактори според IDRFs.
- При невробластом с нисък риск се препоръчва тотална екстирпация.
- При невробластом с междинен риск и резидуална болест след химиотерапия се препоръчва обсъждане за хирургическа екстирпация.



Преценката за хирургичното поведение в групата с нисък и междинен риск е комплексна и се базира на IDRFs-оценка в комбинация с данни за възраст, хистологични и генетични данни за тумора, както и след оценка на наличие или отсъствие на метастатични лезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8483-8489
2. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study. Version 4.0; 05 January 2012
3. Squire R, Sarnacki S, Haider N, et al. The outcome of surgical procedures at diagnosis in localised infant neuroblastoma, and the effect of chemotherapy on resectability: European infant neuroblastoma study. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 402
4. Susan L, Andrew DJ, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 289-297

4.2. ХИРУРГИЯ ПРИ ВИСОК РИСК*Цвятко Георгиев, Александър Йонков*

Групата на невробластом (НБЛ) с висок риск включва всички пациенти над 1.5-годишна възраст в стадий 4, деца във всяка възраст и стадий (освен стадий 1) с *MYCN*-амплификация на тумора, деца над 1.5-годишна възраст в стадий 3 с неблагоприятна хистология или ДНК-индекс равен на 1.

Операциите при пациенти с високорисков НБЛ са технически трудни, с дълго оперативно време и не винаги са радикални. Налице са данни за полза от хирургично отстраняване на първичната формация, макар и тази променлива да е трудна за оценка на фона на непрекъснато развиващите се химиотерапевтични режими.¹⁻⁴ Цел на хирургичното лечение е да постигне тотална екстирпация на първичната формация на фона на минимална морбидност с оглед подобряване на локалния контрол. Това става

възможно едва след приложение на химиотерапия, с изключение на процедурите за получаване на биопсичен материал.⁵ Оптимален момент за осъществяване на хирургична намеса е непосредствено след приключване на химиотерапевтичните курсове, в идеалния случай – след колекция на периферни хемопоетични стволови клетки. Екстирпирание на формацията на фона на персистиращи метастази е необходимо да бъде извършено в даден момент, докато метастатичните лезии подлежат на повлияване и с останалите методи на лечение. В случаите, в които се наблюдава редукция на формацията, но пациентът все още се оценява като иноперабилен, е възможно хирургичната намеса да се отложи във времето.⁵

В групата с висок риск се прилага строго индивидуализиран подход както по отношение на времето за осъществяване на екстирпация на формацията, така и по отношение на обема ѝ и техниката за осъществяването ѝ.

В

При невробластом с висок риск след индукционна химиотерапия се препоръчва опит за пълна хирургическа екстирпация.

С

При невробластом с висок риск и персистираща метастатична болест се препоръчва обсъждане за екстирпация на първичния тумор, независимо от наличието на метастази.



Решението за активно хирургично поведение и времето за осъществяването му в групата с висок риск следва да се вземе след мултидисциплинарно обсъждане на наличните терапевтични възможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haase GM, O'Leary MC, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26 (9): 1119-1124
2. High Risk Neuroblastoma Study 1.5 of SIOP-Europe (SIOPEN); 01 June 2011
3. Valteau-Couanet D, Michon J, et al. Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB 97 French Society of Pediatric Oncology (SFOP) protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23 (3): 532-540
4. La Quaglia MP, Kushner BH et al: Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 1994; 29 (8): 1162-1166
5. Tsuchida Y, Yokoyama J, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (5): 616-622

4.3. ХИРУРГИЯ ПРИ ЛОКОРЕГИОНАЛЕН РЕЦИДИВ

Цвятко Георгиев, Александър Йонков

За хирургично поведение при пациенти с локорегионален рецидив е прието условното им разделяне в три основни групи. Първата група включва пациенти, първоначално класифицирани като нисък риск; те подлежат на хирургично лечение, последвано от наблюдение (при постигната тотална или близка до тоталната (> 90%) резекция на рецидивна формация) или химиотерапия (във всички останали случаи), или на инициално химиотерапевтично лечение, последвано от хирургия (в случаи, оценени като първично неоперабилни). По правило в тази група следва да се направи опит за радикална екстирпация на рецидивната формация.¹

Втората група включва пациенти, първоначално класифицирани като междинен риск; хирургичното поведение за локорегионален рецидив не се различава съществено от това при пациенти с нисък риск, т.е. също подлежат на хирургично лечение. Последното е самостоятелно в случаи, в които е постигната тотална резекция на рецидивната формация, или е последвано от химиотерапия в случаи с непълна резекция.²

Третата група включва пациенти, първоначално класифицирани като висок риск; в случая пациентите с рецидив имат много лоша прогноза.³ Хирургията би могла да има роля само като компонент от евентуално палиативно лечение. При тези пациенти основна роля имат химиотерапията и евентуална повторна автоложна костномозъчна трансплантация.

В

- При локорегионален рецидив на невробластом с нисък риск и първично отстраняване над 90%, със или без проведена постоперативна химиотерапия, се препоръчва опит за екстирпация.
- При пациенти с локорегионален рецидив от високорисков невробластом може да се обсъжда палиативна хирургия в хода на комплексно лечение.



При пациенти с локорегионален рецидив се препоръчва предоперативна оценка на наличните терапевтични възможности и индивидуализиран мултидисциплинарен подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1313-1323
2. London WB, Castel V, Monclair T, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; 29 (24): 3286-3292
3. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842-1848

5

Системна лекарствена терапия



5.1. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ НИСЪК И МЕЖДИНЕН РИСК

Христина Христозова, Ангелина Стоянова

Прогресът в разбирането на биологичната характеристика на невробластом (НБА) и множеството клинични проучвания доведоха до възможност за редуциране на лечението при селектирани групи, без влошаване на крайните резултати. Невробластомът е тумор с твърде вариабилно клинично поведение – от спонтанна регресия и матурация до екстремно агресивно протичане и фатална прогресия, независимо от мултимодалната терапия. Всичко това определя множество вариации в терапевтичните стратегии. Цитостатичната терапия (химиотерапия, ХТ) е важен елемент от лечението. Субстанциите с доказан ефект са *cyclophosphamide*, *vincristine*, *adriablastine*, *etoposide* и платинови производни. Децата трябва да се лекуват само в специализирани онкологични педиатрични единици с високо ниво на компетентност и опит, с развита инфраструктура и наличие на мултидисциплинарен екип. Обемът, видът и интензитетът на терапевтичния избор зависят от клинични данни (възраст при поставяне на диагноза, локализация на първичния тумор (INSS), наличие на LTS, туморната хистология (INPC)), разпространеност на тумора (ангажиране на лимфни възли, особено контралатерални, метастази, инфилтративен туморен растеж), хирургическа резектабилност, биологична характеристика (*MYCN*-амплификация, 1p-

делеция, ДНК-индекс (плоидност), LDH) и др. Допълнителни хромозомни аберации, като загуба на хетерозиготност на хромозоми 11q, 1p, 17q, могат да бъдат съблюдавани като допълнителни критерии за индивидуализиране на терапията. Дефинирането на рискови групи (INBRG) довежда до разработване на протоколи с минимизиране на терапията (LRG, IRG) и до интензифициране и екскалиране на лечението при високорискови групи (HRG). Най-популярните изследователски групи, включващи голям брой пациенти в клинични изпитвания – COG, CCG, SIOPEN, SFOP, GPOH и др., излизат със сходни резултати, ешалониращи химиотерапията и риск-адаптираната терапевтична стратегия.

Поведение при НБА с нисък риск. Нарича се още група на наблюдението и включва всички пациенти с НБА без *MYCN*-амплификация в стадий 1, стадий 2 без 1p-алтерации, стадий 3 от 0- до 2-годишна възраст без 1p-алтерации и деца със стадий 4S от 0 до 1 година.¹ Популационни проучвания от скрининг за кърмачета с НБА демонстрират спонтанна регресия на формациите, при липса на клинична изява през първа година от живота.²⁻⁵ Феномен на спонтанна регресия е добре документирана, особено при кърмачета и при стадий 4S.^{6,10} Това са случаи без *MYCN*-амплификация, без загуба на 1p-хромозома и близо триплоиден хромозомен набор.¹¹⁻¹³ Оперативната интервенция с отстраняване на тумора се приема като достатъчна терапевтична опция при локализирана болест. При невъзможна тотална екстирпация големината на постоперативната остатъчна формация не играе съществена роля.^{7,8} Кърмачетата под 6 месеца с перинатално или по-късно установени малки туморни маси, съмнителни за НБА (най-често в надбъбреци), може да не се оперират и дори да не се биопсират, оставяйки само под наблюдение.^{9,10}

Постоперативна ХТ се препоръчва само в много малка група от пациенти с локализиран НБЛ и стадий 4S без *MYCN*-амплификация; това са деца от нискорискова група, но с клинична симптоматика – спинална компресия, респираторни проблеми от масивна хепатална инфилтрация при стадий 4S, при доказана 1p-алтерация или след установена прогресия.¹¹ Химиотерапията е резервна възможност, когато оперативното отстраняване на тумора би могло да доведе до увреждане на витални структури и органи с нежелани последици.²

Прогресия на болестта, налагаща промяна в поведението с включване на ХТ, се приема при: (1) поява на животозастрашаващи симптоми (ЖЗС); локално увеличение на туморния обем без такива прояви не е индикация за смяна на терапевтичната стратегия; (2) развитие на метастази (кости, бял дроб, централна нервна система (ЦНС), плевра); при чернодробни, костномозъчни и кожни метастази у деца под 12 месеца ХТ се включва само при наличие на ЖЗС.¹¹

Химиотерапията включва: *carboplatin*, *vincristin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *etoposide*. Могат да се използват следните блокове: 2CO (*cyclophosphamid* 5 mg/kg i.v. или p.o., ден 1-5, и *vincristin* 0.05 mg/kg i.v., ден 1)⁷, или 2CO + 2Carbo/VP, или се започва с 2Carbo/VP блока и при липса на добър отговор и персистиращи ЖЗС се продължава с 2 блока CADO (препоръка на SIOPEN, 2012). Режимът POG включва *cylophosphamide* 150 mg/m² p.o., ден 1-7, плюс ADR 35 mg/m², ден 8. Ниско дозиран *cyclophosphamide* 5 mg/kg/дневно p.o. за 5 дни през 2-3 седмици, също може да индуцира ремисия. Особено внимателно се налага да се съобразяват кумулативните дози на всеки агент, за да не се допускат увреждания и да се минимализират възможни нежелани реакции.^{13,14} Кърмачетата се наблюдават до две години, а децата над едногодишна възраст – 12 месеца

след поставяне на диагноза (през 6-8 седмици в началото, а след това и на по-големи интервали). Общата преживяемост в тази група е $83.4 \pm 4.5\%$.¹⁵ При поява на рецидив или туморна прогресия се включва ХТ с очакван добър ефект.

Лечение при НБЛ с междинен риск. Групата е твърде хетерогенна и включват широк спектър от деца без *MYCN*-амплификация: (1) стадий 3 под 12-месечна възраст, с каквато и да е хистология; (2) стадий 3 над 12-месечна възраст, с благоприятна хистология и с 1p-аберация; (3) стадий 2 с 1p-аберация, (4) стадий 4S с ДНК-плоиден индекс равен на 1; (5) стадий 4 при деца под 1 година. Пациентите от междинната рискова група по правило получават химиотерапия (4 до 8 цикъла) след проведена оперативна намеса за отстраняване на туморната формация. В рамките на проучване COG-A3961 са наблюдавани 464 деца от междинна рискова група (стадии 3, 4, 4S); подгрупа с благоприятни фактори получава 4 или 8 цикъла химиотерапия; не е намерена статистически значима разлика в общата преживяемост (OS) при пациенти, получили 8 цикъла химиотерапия (100%), в сравнение с тези, получили 4 цикъла (96%); контингентът с неблагоприятна туморна биология получава 8 химиотерапевтични цикъла: пациенти в стадий 4 или 4S с неблагоприятна хистология или с диплоидно ДНК-съдържание, с остатъчни метастази и с редукция на първичния тумор под 90%; отчита се, че преживяемостта без събития (EFS) в групата със стадий 3 е 92%, със стадий 4 – 90% и със стадий 4S – 81%, а OS е съответно 98%, 97% и 93%.¹⁶ Настоящо проучване на ANBL0531 изследва дали добрите резултати се задържат при допълнително редуцирана на химиотерапевтични курсове на два при прогностично най-благоприятни тумори; след първите два цитостатични блока се оценява настъпване на парциална ремисия (PR) и тези пациенти остават само под наблюдение; при липса на PR химиотерапията продължава с още 2-6 блока. Необходими са допълнителни проучвания, за да се уточни доколко химиотерапията е

индицирана при всички пациенти с локализиращи стадии на НБА. Химиотерапията не трябва да се редуцира при доказана загуба на хетерозиготност на хромозома 1p и 11q, тъй като има повишен риск от рецидиви и по-ниска преживяемост, отколкото при липса на хромозомни аберации. Деца на 12-18-месечна възраст с благоприятна хистология и туморна биология имат отлични терапевтични резултати и трябва да се лекуват по нискорисков терапевтичен клон.^{17, 22} Изследователи от Германския протокол, включващ 340 кърмачета, приемат, че при локализиращи стадии поведението *чакай и наблюдавай* е приемливо, тъй като регресия на тумора се наблюдава след първата година от живота; OS при нелекувани кърмачета е 99%, а EFS при нерезектабилни тумори е 94% и не се различава от преживяемостта на лекувани хирургически и с химиотерапия.¹⁸ Химиотерапия в умерени дози е с доказана ефективност в проспективно проучване EURO-INF-NB-STUDY199-99.1; децата с хирургическа резекция показват по-добра прогноза.²⁰ Проучване SIOPEX докладва EFS – 98% при деца в стадий 2 и 3, лекувани с конвенционална химиотерапия¹⁹, и резултатите са сходни с тези от проучване COG A3961.

Неоадвантна химиотерапия при НБА с нисък риск. Включва се при първично нерезектабилни тумори, за да се улесни последваща туморна резекция (успяваемост до 99.6%). При ангажиране на бъбрек не се прегъгва до нефректомия преди да се проведе химиотерапия.²¹ Незабавна химиотерапия се предприема при пациенти с нисък и междинен риск при данни за медуларна компресия.

Химиотерапевтични протоколи (блокове). *Химиотерапия при междинен риск (SIOPEX – European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol Study, v. 4.0, 2012).* Включва следните варианта: (1) при деца над 18 месеца с диференциран НБА и ганглионевробластом (ГНБА) се провеждат 4 курса – 2 блока VP-Carbo и два блока CADO; (2) при деца над 18 месеца с недиференциран или слабо диференциран НБА или ГНБА – 2 курса VP-Carbo и два CADO; (3) при IDRFs-отрицателни се прилага хирургия. Допълнителна (отложена) химиотерапия се провежда с един курс VP-Carbo и един курс CADO или с два блока CADO. Допълнително може да се приложи лъчелечение и шест курса с *13-cis retinoid acid*.

Немски протокол NB 97 и NB2004 (DGPOH). При кърмачета включва четири блока, а за останалите – шест блока химиотерапия: три блока N5 (*cisplatin, etoposid, vindesin*) и три блока N6 (*vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicin*). След това се провеждат четири поддържащи блока N7 (*cyclophosphamide* 150 mg/m² за 8 дни).⁶ При наличие на активни туморни формации паралелно с поддържащите N7 курсове може да се предприеме лъчелечение на остатъчни тумори. След това всички пациенти се включват на лечение с ретиноева киселина (*13-cis retinoid acid*) за общо една година. Режим CO (*cyclophosphamide/vincristine*) включва *cyclophosphamide* 150 mg/m² (5 mg/kg) в 5 последователни дни, и *vincristine* 1.5 mg/m² (0.05 mg/kg) в ден 1. Режим VP/Carbo включва *carboplatin* 200 mg/m² (6.6 mg/kg) и *etoposide* 150 mg/m² (5 mg/kg) в три последователни дни. Режим CADO включва *cyclophosphamide* 300 mg/m² (10 mg/kg) в пет последователни дни, *doxorubicin* 30 mg/m² (1 mg/kg), ден 4 и 5, и *vincristine* 1.5 mg/m² (0.05 mg/kg) в ден 1.

В

- При локализиран невробластом с нисък риск (стадии 1, 2А, 2В) не се препоръчва системна химиотерапия, а само хирургично отстраняване на тумора.
- При установена спонтанна туморна регресия не се препоръчва химиотерапия.
- Препоръчва се химиотерапия по протокол European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma – SIOPEN Study, версия 4, 2012.
- При остатъчни постоперативни туморни формации у деца под 18-месечна възраст не се препоръчва химиотерапия, а само очаквателно поведение и наблюдение до двегодишна възраст (през 6-8 седмици в началото, а след това и на по-големи интервали).
- При остатъчни постоперативни туморни формации при деца над 18-месечна възраст се препоръчва химиотерапия.
- За химиотерапия при нисък и междинен риск се препоръчват нискодозови режими с 2CO + 2Carbo/VP блока или начало с 2Carbo/VP блока.
- При наличие на IDRFs-критерии за оперативен риск или засягане на жизнено важни органи се препоръчва предоперативна химиотерапия.
- За химиотерапия при пациенти с нисък риск се препоръчват четири блока, а при междинен риск – осем блока.
- При неудовлетворителен терапевтичен отговор се препоръчва допълнително провеждане на два цитостатични блока: един VP/Carbo и един CADO или два CADO.
- При пациенти в стадий 1 с MYCN-амплификация се препоръчва химиотерапия по IRG-протокол с шест- или осем-блоков режим.



- *Общоприетата съвременна линия на поведение цели ограничаване на лъчелечение, на ненужно активна химиотерапия и инвалидизиращи хирургически интервенции.*
- *Стратегията „чакай и наблюдавай“ и тенденциите за минимализиране на химиотерапията при нискорискова група е възможна само при стриктно определяне на туморната биология; при липса на такива възможности по-удачно е да се предприемат 2-4 цитостатични блока с проследяване на ефекта.*
- *Деца с невробластом трябва да се лекуват в специализирани педиатрични онкологични центрове.*



■ **Клиничните критерии за избор на терапевтично поведение са все още валидни и при липса на съвременни възможности за определяне на туморна биология се налага определяне на терапевтична стратегия (програма) чрез отчитане на следните клинични особености: възраст, стадий, хистология, ангажиране на лимфни възли, метастази, образни изследвания, LDH, тромбоцитопения, ниво на катехоламини в урината, tIBG, отговор към терапията и др.**

ЛИТЕРАТУРА

- Simon T, Spitz R, Faldum A, et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stg, age, and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (12): 791-796
- Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 2012; 256 (4): 573-580
- Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1041-1046
- Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1047-1053
- Hero B, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504-1510
- Bagatell R, et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 365-370
- Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842-1848
- Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today* 2010; 40 (6): 526-532
- Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 3012-3017
- Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 477-486
- Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504-1510
- Ambros PF, Brodeur GM. Concept of tumorigenesis and regression. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y: Neuroblastoma. New York, NY: Elsevier Science, 2000; 21-32
- Rubie H, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 449-455
- Rubie H, et al. Localized and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89 (9): 1605-1609
- De Bernardi B, et al. Treatment of localized resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008; 99 (7): 1027-1033

16. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1313-1323
17. Schleiermacher G, et al. Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer* 2007; 16; 97 (2): 238-246
18. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (27): 6474-6480
19. Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (17): 3671-3679
20. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 449-455
21. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1998; 33 (2): 161-164
22. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1034-1040

5.2. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ВИСОК РИСК*Христина Христозова, Ангелина Стоянова*

Невробластом (НБЛ) с висок риск. Високорисковата група включва голяма част от пациенти над едногодишна възраст, а според стадия на болестта се обособяват следните подгрупи: (1) стадий 2А или 2В с *MYCN*-амплификация; (2) стадий 3 с *MYCN*-амплификация; (3) стадий 3 при деца по-възрастни от 18 месеца без *MYCN*-амплификация и с неблагоприятна хистопатология; (4) стадий 4 при деца по-малки от 12 месеца и с *MYCN*-амплификация; (5) стадий 4 при деца между 12 и 18 месеца с *MYCN*-амплификация, със или без диплоидия, със или без неблагоприятна хистология; (6) стадий 4 при деца на възраст ≥ 18 месеца; (7) стадий 4S с *MYCN*-амплификация. На практика това са всички пациенти с *MYCN*-амплификация, в който и да е стадий на болестта, и деца в стадий 4 над 1 година. Високорисковата група включва повече от половината пациенти с НБЛ и е свързана с най-висока смъртност. Химиотерапията (ХТ) е основен елемент от терапевтичната стратегия и е ескалираща и мултимодална. Тези пациенти продължават да отговарят лошо на дозово-интензифицираната химиотерапия, въпреки напредъка през последните десетилетия. Преживяемостта при 507 пациента в стадий 4 над 1 година е 9% за периода 1977-85 г. в сравнение с 30% при 775 пациенти, лекувани от 1991 до 1995 г.¹ Кърмачета със стадий 4 и 4S, които в 8-10% са *MYCN*-позитивни, също имат лоша преживяемост и често се наблюдават късни рецидиви (след пета година); при тях се препоръчва лечение по високорискови-протоколи.³⁻⁵ Подобрената преживяемост до 50% е постигната благодарение на интензифициране и ескалиране на дози на химиотерапия, въвеждане на миелоаблативна терапия с последваща автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки (авто-ПХСК) и на снижение на свързаната с лечение смъртност.

Съвременната терапевтична стратегия при НБЛ с висок риск включва следните фази^{2,3}: (1) индукция – започва с интензивна химиотерапия в продължение на 5-7 месеца, след което се прилагат средства за локален контрол – хирургия и лъчелечение; (2) консолидация – миелоаблативна химиотерапия с последваща автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки; (3) поддържащо лечение – диференцираща и биологично-базирана имунотерапия.

Индукционна химиотерапия. Тя е високодозирана и използва мултимодални алтерниращи се цитостатични курсове с включване на няколко алкилиращи агента и платина-базирани режими, за да се намали кръстосаната резистентност. Цел на индукционната химиотерапия е да се постигне максимална редукция в размера на първичния тумор и метастазите. Ранен отговор, регистриран с образни методи след 2-3 курса, определя група на лоши респондери – туморен обем над 40% от изходния. По-големият обем на туморна редукция е асоцииран с по-добра прогноза – петгодишна преживяемост без събития (EFS) при групи с добър и лош отговор е съответно 83% и 51% и може да послужи за индивидуализиране на терапията.^{6,7} След приключване на химиотерапия в индукционна фаза се предприема хирургическо отстраняване на тумора или лъчелечение на резидуален тумор и метастатични огнища.

Консолидиращата химиотерапия. Включва миелоаблативна терапия и автоложна трансплантация на периферни стволови клетки.

Поддържащо лечение. Започва след възстановяване от трансплантация и включва 6 курса с *13-cis-retinoic acid*.⁴ Някои изследователски групи в рамките на клинични проучвания включват и лечение със специфични антитела срещу GD2-глюколипида – *dinutuximab*, което повишава успеваемостта за EFS от 46% на 66%.^{8,9}

Химиотерапевтични протоколи (блокове). Най-често използваните блокове включват високодозови цикли с *cisplatin* и *etoposide*, алтернирани с *vincristine*, *cyclophosphamide* и *doxorubicin*.² *Topotecan* се прибавя в тези програми по аналогия на наблюдаваната му ефективност при пациенти с рецидив на НВЛ.¹¹ Съобщава се за схеми с *oxaliplatin* и *doxorubicin*, но е необходимо натрупване на още факти за преценка на ефективността им.¹² Отговорът към терапията корелира с дозовата интензивност и очакваната EFS във високорисковата група.¹³ Химиотерапевтични режими в индукционната фаза са различни, но със сходни постиндукционни терапевтични резултати – 76-78% за CCG 3891, POG 9341 и COG A3973.¹² От протокола ENSG-5 се докладва терапевтичен отговор до 85%. Не са натрупани достатъчно данни, за да се направи заключение коя е най-успешната индукционна химиотерапия.^{14,15}


Схема HR NBL 1.5 SIOPEN Rapid Cojec. Включва 8 цикъла от три курса – А.В.С., които се повтарят през 10 дни; подредени са в следната последователност: А-В-С-В-А-В-С-В. Намаляването на интервала между курсовете води до по-бърз и по-добър начален терапевтичен отговор, без да повлиява дълготрайната преживяемост.¹⁵ Съставът на курсовете е следният: (1) курс А: *vincristine* 1.5 mg/m² (0.05 mg/kg), ден 1, *carboplatin* 750 mg/m² (25 mg/kg), ден 1, *etoposide* 175 mg/m² (5.833 mg/kg), ден 1 и 2; (2) курс В: *vincristine* 1.5 mg/m² (0.05 mg/kg), ден 1, *cisplatin* 80 mg/m² (2.666 mg/kg) в 24-часова непрекъсната инфузия; (3) курс С: *vincristine* 1.5 mg/m² (0.05 mg/kg), ден 1, *etoposide* 175 mg/m² (5.833 mg/kg) в 4-часова инфузия на ден 1 и 2, *cyclophosphamide* 1.050 g/m² (35 mg/kg), ден 1 и 2. Всички пациенти получават G-CSF 24 часа след приключване на химиотерапевтичния блок до 24 часа преди следващия.¹⁶ Наблюдаваната токсичност, макар и сериозна, е с възможен терапевтичен контрол.

Алтернативна индукционна химиотерапия се провежда с модифициран *протокол N7*, състоящ се от пет блока през 21 дни – CAV, CAV, P/E, CAV, P/E¹² (1) CAV: *cyclophosphamide* 70 mg/kg за 6 часа, ден 1 и 2, *doxorubicin* 25 mg/m² като 24-часова инфузия в 3 последователни дни, *vincristine* 0.022 mg/kg дневно в непрекъсната 24-часова инфузия за 3 дни; (2) P/E: *cisplatin* 50 mg/m² като едночасова инфузия в три последователни дни, *etoposide* 200 mg/m² като 2-часова инфузия в два последователни дни; (3) G-CSF се включва 72 часа след блока и се спира при хематологично възстановяване до 42 часа преди следващия блок.

Въпреки значителното повишаване на дозовия интензитет, в края на индукционната терапия пълна ремисия се постига при по-малко от 75% от пациентите, а 10% прогресират още по време на индукция.

Когато не се постигне ремисия с протокол COJEC или N7, може да се проведат два допълнителни химиотерапевтични курса TVD: *topotecan* 1.5 mg/m² като 30-минутна инфузия, дни 1-5, *vincristine* 1.0 mg/m² като непрекъсната инфузия в два последователни дни (един час след приключване на *topotecan*), дни 5 и 6, *doxorubicin* 22.5 mg/m² като 48-часова инфузия (заедно с *vincristine*), дни 5 и 6. По-големият обем на туморна редукция е асоцииран с по-добра прогноза.¹⁷

Няколко големи рандомизирани проучвания доказват подобряване на тригодишната EFS след консолидация с миелоаблативна химиотерапия и последваща автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки – 31-47% срещу 22-31% с конвенционална химиотерапия. Пациенти, отказващи автоложна трансплантация, или такива, при които тя не може да бъде осъществена, може да получат допълнителна химиотерапия с *topotecan* и *cyclophosphamide*, която дава допълнителен шанс.¹⁸

А	<p>При интензифицирана индукция за постигане на десетдневен интервал между курсовете се препоръчва приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).</p>
В	<ul style="list-style-type: none"> ■ При невробластом с висок риск се препоръчва химиотерапия като основна терапевтична стратегия. ■ При невробластом с висок риск се препоръчва интензивна индукционна химиотерапия от алтерниращи блокове с платина-базирани режими и алкилиращи агенти по актуалния протокол HR NBL 1.5 SIOPEN/Rapid Cojes с осем цитостатични блока през десет дни или модифициран протокол N7, състоящ се от пет блока CAV, P/E през 21 дни. ■ След първите два-три цитостатични блока се препоръчва ранно отчитане на редукция на туморния обем с цел идентифициране на пациенти с лош отговор и индивидуализиране на по-нататъшна химиотерапия. ■ При неудовлетворителен терапевтичен отговор от стандартна индукционна химиотерапия се препоръчва прилагане на два допълнителни химиотерапевтични блока TVD. ■ При всички пациенти с високорисков невробластом се препоръчва като консолидация миелоаблативна химиотерапия с автоложна трансплантация на периферни стволови клетки. ■ След приключване на интензивна химиотерапия (индукция и консолидация) се препоръчва поддържащо лечение с диференцираща и имунотерапия. ■ При невъзможност за миелоаблативна химиотерапия се препоръчва ескалиращо лечение с <i>topotecan</i> и <i>cyclophosphamide</i> и поддържащо лечение с диференцираща и имунотерапия.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Терапевтичната стратегия при високорисков невробластом трябва да е обсъдена и планирана от мултидисциплинарен екип.</i> ■ <i>Интензивната индукционна терапия води до сериозни токсични ефекти, за които е необходимо мониториране и съответен терапевтичен контрол.</i>

ЛИТЕРАТУРА

1. Matthay K, Lukens J, Strom DO, et al. Improving survival from 1978-1995 using risk based treatment for neuroblastoma: Children Cancer Group: *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 220
2. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 362 (23): 2202-2211
3. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994; 12 (12): 2607-2613
4. Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1014-1019
5. Yoo SY, Kim JS, Sung KW, et al. The degree of tumor volume reduction during the early phase of induction chemotherapy is an independent prognostic factor in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2013; 119 (3): 656-664
6. Garcia-Miguel P, et al. The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the Spanish Neuroblastoma Study Group (SNSG) studies. *Eur J Cancer* 1995; 31A (4): 642-645
7. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994; 12 (12): 2607-2613
8. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al. Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey". *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (1): 235-238
9. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324-1334
10. Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 2012; 30 (26): 3264-3270
11. Park JR, Scott JR, Stewart CF, et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (33): 4351-4357
12. Tran NC, Marachelian A, Venkatramani R et al. Oxaliplatin and Doxorubicin for relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma. *Pediatr Hemato Oncol* 2015; 32 (1): 26-31
13. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Fifth Edition, 2011, p. 687-688
14. Pearson AD, Pinkerton CR, et al. European Neuroblastoma Study Group; High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 247-256
15. Peinemann F, Tushabe DA, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006301: (ISSN: 1469-493X)
16. Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, et al. Randomized trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: The European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3516-3524
17. Heller G, Kushner BH, et al. Stage IV neuroblastoma more than 1 year of age at diagnosis: major response to chemotherapy and survival durations correlated strongly with dose intensity. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366: 567-573
18. Feng C, Tang S, Wang J, et al. Topotecan plus cyclophosphamide as maintenance chemotherapy for children with high-risk neuroblastoma in complete remission: short-term curative effects and toxicity. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013; 33 (8): 1107-1110

5.3. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ СТАДИЙ 4S

Христина Христовова, Мария Спасова

Рисковата стратификация на пациентите с невробластом (НБЛ) в стадий 4S е представена в *Раздел 7.1*. Съвременни проучвания съобщават незабавно започване на химиотерапия до 15 дни след диагноза, без период на наблюдение, при почти половината пациенти със стадий 4S.^{1,4} При кърмачета под двумесечна възраст с масивна чернодробна инфилтрация и дихателна недостатъчност, ДИК синдром, бъбречни или гастроинтестинални нарушения обикновено се налага нискодозна химиотерапия. Понастоящем тя се препоръчва на първа линия и замества чернодробното лъчелечение, прилагано в исторически групи пациенти в стадий 4S.¹⁻³ Предлагат се различни режими, като в повечето случаи те се избират според индивидуалната преценка и опит на лекуващия екип, тъй като липсват общоприети препоръки и големи рандомизирани проучвания. Един от предлаганите режими за симптоматични пациенти с нискорисков НБЛ е *cyclophosphamide* 5 mg/kg/ден венозно или перорално за 5 дни + *vincristin* 0.05 mg/kg, ден 1.⁵


Според SFOP незабавното започване на по-интензивна терапия по протокол SE (*carboplatin* 6.6 mg/kg/ден за ден 1-3 и *etoposide* 5 mg/kg/ден за ден 1-3, повтарящи се през 21 дни) има предимство при насочване на невробластомните клетки към пътя на спонтанна регресия; ранното постигане на този ефект би допринесло за редуциране на продължителната интензивна химиотерапия.^{1,6} Поради това режимът SE се предлага като терапия на първа линия в проучването NB99 Infant SIOP за пациенти със стадий 4S, при които се налага започване на химиотерапия. Съобщава се за терапевтичен отговор след два проведени блока при всички пациенти, като не се е наложило по-нататъшно продължаване на химиотерапия.¹

За терапия на втора линия се предлагат два режима: (1) CADO: *cyclophosphamide* 10 mg/kg/ден за 5 дни + *vincristin* 0.05 mg/kg, ден 1 и 5 + *doxorubicin* 2 mg/kg/ден, ден 5; (2) *Etoposide/Cisplatin* (*etoposide* 3.3 mg/kg/ден, ден 1-5 + *cisplatin* 1.3 mg/kg/ден, ден 1-5). При тези два режима се налага две трети дозова редукция при телесно тегло под 10 kg.

При протокол COG A3961 се съобщават отлични резултати (тригодишна безрецидивна преживяемост 90 ± 5%) с редуцирана токсичност за междиннорискова болест, като преживяемостта достига 100% за случаи с хипердиплоидност.⁷ Протоколът инкорпорира *carboplatin*, *etoposide*, *cyclophosphamide* и *doxorubicin* в различни комбинации през 21 дни. Във фаза III нерандомизирано проучване са включени 31 пациента в стадий 4S с диплоиден клетъчен ДНК-индекс или неблагоприятна хистология, или съчетание от двете; резултатите потвърждават прогностичната роля на пloidията, но не установяват такава за хистологичните промени при кърмачета без MYCN-амплификация. При пациенти с благоприятни биологични белези се прилагат четири курса, последвани от оперативна интервенция при резидуален тумор; при невъзможност за оперативна интервенция тази група може да получи осем курса. Пациенти с неблагоприятни биологични белези (диплоидност, неблагоприятна хистология, но без MYCN-амплификация) получават осем курса.

При малката група кърмачета с високорисков НБЛ (стадий 4S с MYCN-амплификация) мултимодалното терапевтично поведение включва интензивна химиотерапия, като препоръчван европейски протокол е HR-NBL1/SIOPEN на International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group – Rapid COJEC (*cisplatin*, *etoposide*, *doxorubicin*, *cyclophosphamide*, *vincristin*) или модифициран *протокол N7*. Разчита се на интензифицирана индукция, за чието постигане в интервала между курсовете се прилага гранулоцитен колони-стимулиращ фактор (G-CSF).⁸

A	При интензифицирана индукция за постигане на десетдневен интервал между курсовете се препоръчва приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При пациенти в стадий 4S без животозастрашаващи симптоми не се препоръчва лечение, а само наблюдение. ■ При пациенти в стадий 4S и масивно чернодробно ангажиране се препоръчва незабавна химиотерапия. ■ При нискорискови симптоматични пациенти в стадий 4S се препоръчва първа линия терапия по протокол <i>carboplatin/etoposide</i> (CE). ■ При пациенти със стадий 4S и неблагоприятни биологични характеристики (<i>MYCN</i>-амплификация) се препоръчва химиотерапия по високорисков протокол.

	<i>При липса на дефинитивни генетични критерии за определяне на биологичен риск изчаквателното поведение не може да бъде аргументирано и следва да се предприеме системно лечение.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

- Schleimacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4S neuroblastoma – report of 10 years' experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Br J Cancer* 2003; 89: 470-476
- van Noesel MM, Hähnen K, et al. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 1997; 80 (5): 834-843
- Elimam NA, Atra AA, et al. Stage 4S neuroblastoma, a disseminated tumor with excellent outcome. *Saudi Med J* 2006; 27 (11): 1734-1736
- Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group Study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842-1848
- Rubie H, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011; 29: 449-455
- Rubie H, et al. Localized and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89: 1605-1609
- Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. For the Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1313-1323
- Ladenstein R, et al. Randomized trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3516-3524

5.4. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВ

*Добрин Константинов, Милена Белчева, Боряна Аврамова,
Мая Йорданова*

Рецидивираният невробластом (НБЛ) продължава да е предизвикателство за намиране на успешен и стандартизиран терапевтичен подход. При вече настъпил рецидив, особено при пациенти, предварително стадиран като високорискови, общата преживяемост се влошава значително. При проявена резистентност или ранен рецидив изборът на различаващи се от използваните до момента лекарствени средства практически е крайно ограничен. На този етап липсват утвърдени за втора или последваща линия схеми на лечение. Основни проблеми в ситуация са: (1) трудно планиране и изпълнение на контролирани клинични проучвания при деца с рецидивирала болест; (2) ограничен по брой контингент; (3) регулаторни изисквания за включване на деца в различните фази на клинични изпитвания; (4) липса на специфични за болестта „терапевтични цели“. При болшинството случаи на високорисков рецидивирал НБЛ се преминава към т.нар. „спасителни“ (salvage) протоколи за химиотерапия (ХТ), при които цел на лечението е по-скоро частичен контрол на туморната болест, подобряване на качеството на живот или палиативни мерки.

Съвременни лекарствени средства. При настъпил рецидив в търсене на допълнително терапевтично въздействие се експериментира с различни медикаменти. Така например, при използване на топоизомеразния инхибитор *topotecan* в комбинация с ниски дози *cyclophosphamide* или *irinotecan* и *temosolamide* е регистриран подчертано добър клиничен ефект. От друга страна се установява, че високодозовата комбинация на *cyclophosphamide/irinotecan* съвместно с *vincristine* преодолява проявена резистент-

ност към *topotecan*.^{1,2} Описани са надеждни ранни резултати, изразяващи се в стабилизация на болестта и удължаване на преживяемостта без събития (EFS) при свръхтретираните пациенти след лечение с оралната форма на антимитотичния агент *ABT-571*.³ Насочващата радиотерапия с ¹³¹I-mIBG остава успешна алтернатива при пациенти със значителна по обем предхождаща химиотерапия. Повторно третиране с ¹³¹I-mIBG в период преди 100 дни от предишно приложение също се определя като безопасно и с допълнителен благоприятен анти tumorен ефект.^{4,5} През последните години в различните фази на клинични проучвания се включват и групи лекарствени средства като ретиноиди, фенретиниди, антиангиогенни средства и някои нови молекулярни агенти с насочено действие (напр. спрямо ALK и PI3K/Akt/mTOR), както и мултикиназни инхибитори като *lestaurtinib* и др.; получените ранни резултати са обнадеждаващи, но все още са недостатъчни за оценка на предимствата на изпитваните лекарства.⁶⁻¹²

Прогностични фактори при рецидивирал невробластом. В рамките на International Neuroblastoma Risk Group Project при 2 266 пациенти с рецидив на НБЛ е осъществен анализ на корелации на клинични и начални биологични характеристики на болестта с преживяемостта¹³; обобщени изводи показват, че общата преживяемост (OS) за цялата изследвана популация е 20%; наличието на *MYCN*-амплификация не предопределя по-ниска петгодишна OS при пациенти от всички стадии; от групата с налична *MYCN*-амплификация пациентите със стадии 1 и 2 имат по-благоприятна прогноза, сравнени с тези със стадии 3 и 4; пациенти със стадий 4 без амплификация, по-възрастни от 18 месеца и с високо ниво на LDH, имат по-неблагоприятна прогноза; пациенти на възраст под 18 месеца и с налична хипердиплоидия имат по-добра прогноза от тези с нормодиплоидия; при пациенти на възраст над 18 месеца, които нямат *MYCN*-амплификация и не са в стадий 4, диференцираните тумори имат по-благоприятна прогноза,

отколкото недиференцираните или слабо диференцираните. Публикувани наблюдения на Children's Oncology Group (COG) върху пациенти с рецидиви на НБЛ, които при поставяне на диагноза са стадириани с нисък или междинен риск, сочат, че при голяма част терапията е успешна: при междиннорискова група тригодишната EFS е 88%, а OS – 96%, а при нискорискова група петгодишната EFS е 89% и OS – 97%.^{14,15} Ако рецидивът е локален или с характеристика на стадий 4S, лечението би било ефективно само с хирургично отстраняване и/или с умерена доза химиотерапия, без необходимост от миелоблативна терапия (MAT) и автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки (авто-ПХСК). Въз основа на резултати от National Cancer Institute, САЩ, се препоръчва терапевтично поведение при рецидивирал НБЛ в зависимост от първоначална (при поставяне на диагнозата) рискова група и степен на разпространение.¹⁶

Рецидивирал невробластом с нисък риск. По данни от проучване на COG с 915 пациента с нискорисков НБЛ (стадий 1, 2A, 2B и 4S) при 10% е регистрирана прогресия на болестта или рецидив; приложено е или самостоятелно хирургично лечение, или химиотерапия със/без хирургия; петгодишната EFS и OS са съотв. 89% и 97%.¹⁶

Локорегионарен рецидив. Терапевтичното поведение включва хирургично отстраняване (при възможност) и наблюдение/химиотерапия; втора опция е химиотерапия с последваща хирургия (по преценка). Пациенти с благоприятни биологични характеристики и регионален рецидив, настъпил повече от 3 месеца след приключване на първоначално лечение, при възможност за пълно или значително отстраняване на тумора (> 90%), остават единствено на наблюдение. Пациенти, при които резекцията е ограничена по обем, са показани за химиотерапия. При пациенти до едногодишна

възраст с благоприятна биологична характеристика на тумора, ако е настъпил локорегионален рецидив и е осъществена успешна резекция след това, остават на наблюдение. При ограничена резекция се преминава към химиотерапия, съдържаща умерени дози *carboplatin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *etoposide* или комбинация на *cyclophosphamide* и *topotecan*. По-големи деца с локорегионални рецидиви и с неблагоприятни характеристики при поставяне на диагноза или с установена MYCN-амплификация имат неблагоприятна прогноза и се лекуват комбинирано с хирургия, агресивни химиотерапевтични протоколи или се насочват за участие в клинични проучвания.

Метастатично разпространение. Терапевтичното поведение включва наблюдение (при деца под едногодишна възраст, ако метастатичното разпространение и по тип 4S) или химиотерапия. При метастатично разпространен рецидив, както и при прогресия у деца на възраст под една година, първоначално категоризирани като нисък риск и на възраст при установяване на рецидива също под 1 година, лечението се провежда според биологичните характеристики: (1) при благоприятна характеристика, метастазирани по тип 4S и прогресия на болестта в рамките на три месеца след поставяне на диагноза – системно наблюдение; (2) при метастатична прогресия или рецидив в период над три месеца от диагноза, без характеристика на 4S разпространение – при възможност първичният тумор се резецира и се назначава химиотерапия с умерени дози *carboplatin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *etoposide*; (3) всички деца, категоризирани като нисък риск, по-големи от една година при установяване на метастатичен рецидив или с прогресия на болестта, без 4S характеристика на разпространение, имат неблагоприятна прогноза и се планират за високорискова терапия, включваща агресивна комбинирана химиотерапия.

Рецидивирал невробластом с междинен риск. Според проучване COG-A3961, проследяващо 479 пациенти с НБА, при 42 деца настъпва прогресия на болестта (при 10% от болните с благоприятна биологична характеристика и при 17% от тези с неблагоприятна); локорегионален рецидив е диагностициран при 30 пациента, 11 са с метастатично разпространение и един е с комбинирана локализация; шест пациенти са починали, докато 36 са благоприятно повлияни с терапия.¹⁶

Локорегионарен рецидив. Терапевтичното поведение включва: хирургия с тотална резекция или хирургия с частична резекция и последваща химиотерапия. Пациенти с благоприятни биологични характеристики и регионален рецидив, настъпил след повече от 3 месеца от края на планоно лечение, могат да бъдат лекувани само хирургично. Ако резекцията не е тотална, се препоръчва последваща химиотерапия с умерени дози *carboplatin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *etoposide*.

Метастатично разпространение. Терапевтичното поведение включва химиотерапия за висок риск по схема като при новооткрит високорисков НБА.


Рецидивирал невробластом с висок риск. Терапевтичното поведение включва химиотерапия: *topotecan* в комбинация с *cyclophosphamide* или *etoposide*.¹⁷ Може да се приложи *temozolomide* в комбинация с *irinotecan*. Възможен избор е 131I-mIBG, самостоятелно или в комбинация с други цитостатици, с възможност за последваща „спасителна“ („rescue“) авто-ПХСК. Допуска се и втора трансплантация след предхождаща поредна агресивна химиотерапия. Пациенти с рецидив и висок първоначален риск, поради ограничен избор на ефективни терапевтични възможности, имат подчертано неблагоприятна прогноза и се обсъждат за участие в клинични проучвания или за палиативен лечебен подход.¹⁸ Към на-

стоящия момент данни от проведени проучвания не потвърждават предимство на никои от терапевтичните подходи пред останалите. Публикуваните резултати за отделни методи на лечение са относително ограничени и само част от тях имат доказателствени нива. Някои от предлаганите химиотерапевтични режими с описани резултати са: (1) *topotecan* в комбинация с *cyclophosphamide* или *etoposide* (подходящ при рецидив на пациенти, които не са били на начална терапия, включваща *topotecan*^{17, 18}); (2) комбинацията на *irinotecan* и *temozolomide* показва 15% по-висок терапевтичен отговор в единично проучване¹⁹; (3) съчетаване на *carboplatin* във висока доза с *irinotecan* и/или *temozolomide* е подходящо при пациенти, резистентни на режими, съдържащи *topotecan*¹⁹. Ретроспективно проучване, включващо 74 пациенти, лекувани с 92 курса с *ifosfamide*, *carboplatin* и *etoposide*, както и 37 пациенти със същата комбинация, последвана от авто-ПХСК, демонстрира регресия на тумора при 14 от 17 пациенти с новорегистриран рецидив (82%), при 13 от 26 пациенти с рефрактерен НБА (50%) и при 12 от 34 пациенти, лекувани за прогресираща по време на лечение болест (35%) ($p = 0.005$)²⁰; установява се рядка честота на токсичност степен 3.

Лечение с 131I-mIBG, приложено самостоятелно или в комбинация с химиотерапия (и „спасителна“ авто-ПХСК), е ефективна палиативна мярка при рецидивирал или рефрактерен НБА.^{4, 5, 21-24} Втора авто-ПХСК след противорецидивна терапия е обект на клинични проучвания. В три последователни изследователски протокола при високорисков НБА са описани 253 деца с рецидиви след интензивна терапия и авто-ПХСК; отчита се петгодишна преживяемост под 10%; само при 23 пациенти е преценена възможност за втора авто-ПХСК след противорецидивна терапия; в тази група тригодишната OS е 43%, но петгодишната OS е под 20%.²⁵ Резултатите показват, че провеждането на втора линия интензивна терапия и втора авто-ПХСК е възможна, но успехът от лечението е при ограничен брой високорискови пациенти.

Рецидивирал невробластом с метастази в централна нервна система (ЦНС). Засягането на ЦНС е рядка начална проява при новооткрит НБЛ, но се среща в 5-10% от пациентите с рецидиви. По литературни данни рецидивна болест със засягане на ЦНС почти винаги има фатален изход за период средно от 6 месеца.^{26, 27} На фона на сериозната прогноза терапевтичното поведение включва ограничени възможности на хирургия, лъчелечение или експериментални лечебни методи. Цел на лечението е на-

маляване на обема на туморните образувания. Преди прилагане на друго лечение чрез неврохирургия се намалява отокът, контролират се кръвоизливи и се отстраняват по възможност масивни формации. След осъществена хирургия и краниоспинално лъчелечение и/или химиотерапия е възможна и локална радиоимунотерапия с интратекално приложение на антитела или с радиоактивни йодни съединения.²⁸

В	<ul style="list-style-type: none">■ При рецидивирал невробластом с висок риск и без предшестваща терапия с <i>topotecan</i> се препоръчва химиотерапия с <i>topotecan</i> в комбинация с <i>cyclophosphamide</i> или <i>etoposide</i>.■ При рецидивирал невробластом с висок риск се препоръчва комбинирана химиотерапия с <i>irinotecan</i> и <i>temozolomide</i>.
С	<ul style="list-style-type: none">■ При рецидивирал или рефрактерен невробластом се препоръчва лечение с 131I-mIBG, използван самостоятелно или в комбинация с химиотерапия.■ При рецидиви след миелоаблативна терапия (МАТ) и автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки се препоръчва обсъждане на втора линия интензивна химиотерапия с нова МАТ.■ При невробластом, метастазирал в централна нервна система, се препоръчва обсъждане за неврохирургия или лъчелечение.
	<ul style="list-style-type: none">■ В случай на рецидив при невробластом, първоначално класифициран в нисък и междинен риск, е задължителна оценка на хистологични и биологични характеристики на тумора.■ Противорецидивната химиотерапия следва да се съобразява с използваните в индукционната фаза медикаменти, с тежестта и токсичността на приложеното до момента лечение, както и с информираното съгласие на пациент/семейство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagatell R, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 208-213
2. Kushner BH, et al. High-dose cyclophosphamide-irinotecan-vincristine for primary refractory neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 84-89
3. Meany HJ, et al. Clinical outcome in children with recurrent neuroblastoma treated with ABT-751 and effect of ABT-751 on proliferation of neuroblastoma cell lines and on tubulin polymerization in vitro. *Pediatr. Blood Cancer* 2010; 54: 47-54
4. Johnson K, et al. Safety and efficacy of tandem 131I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1124-1129
5. Matthay KK, et al. Iodine-131 - metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a New Approaches to Neuroblastoma Therapy phase I study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1020-1025
6. Henze G, et al. Selected schedules in the therapy of childhood cancers. 1st ed., Baxter Oncology GmbH. 2012
7. Fulda S. The PI3K/Akt/mTOR pathway as therapeutic target in neuroblastoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9: 729-737
8. Minturn JE et al. Phase I trial of lestaurtinib for children with refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy consortium study, *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1057-1065
9. Roy Choudhury S, et al. Targeting angiogenesis for controlling neuroblastoma. *J Oncol* 2012: Art-ID 782020
10. Russell HV, et al. A phase I study of zoledronic acid and low-dose cyclophosphamide in recurrent/refractory neuroblastoma: A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) study. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 57: 275- 282
11. Verissimo CS, et al. Neuroblastoma therapy: what is in the pipeline? *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R213-231
12. Villablanca JG, et al. Phase II study of oral capsular 4-hydroxyphenylretinamide (4-HPR/fenretinide) in pediatric patients with refractory or recurrent neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6858-6866
13. London WB, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3286-3292
14. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1313-1323
15. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842-1848
16. London WB, Frantz CN, Campbell LA, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (24): 3808-3815
17. Simon T, Langler A, Harnischmacher U, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133 (9): 653-661
18. Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. Differential impact of high-dose cyclophosphamide, topotecan, and vincristine in clinical subsets of patients with chemoresistant neuroblastoma. *Cancer* 2010; (12): 3054-3060
19. Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (2): 208-213
20. Kushner BH, Modak S, Kramer K, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: a high-dose salvage regimen and review of the literature. *Cancer* 2013; 119 (3): 665-671

21. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, et al. Response, survival, and toxicity after iodine-131- metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. *Cancer* 2011; (18): 4286-4293
22. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, et al. Phase I dose escalation of iodine-131- metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 500-506
23. DuBois SG, Chesler L, Groschen S, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and 131I- metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2679-2686
24. French S, DuBois SG, Horn B, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (5): 879-884
25. Simon T, et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 578-583
26. Kramer K, Kushner B, Heller G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and a literature review. *Cancer* 2001; 91 (8): 1510-1519
27. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer* 2003; 98 (1): 155-165
28. Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol* 2010; 97 (3): 409-418

5.5. ИМУНО- И ДИФЕРЕНЦИРАЩА ТЕРАПИЯ

*Боряна Аврамова, Мария Спасова, Мая Йорданова,
Добрин Константинов*

Прогнозата при пациенти с невробластом (НБЛ) от високорискова група остава неблагоприятна, въпреки агресивното мултимодално лечение в последните години.¹ С него понастоящем се постига преживяемост 40-50%.² Имунотерапията (ИТ) се прилага самостоятелно или с диференцираща терапия (ДТ) в посттрансплантационен период. Тя включва приложение на моноклонално анти тяло срещу GD2-антиген, разположен на повърхността на невробластомни клетки, медиращо имунната им деструкция. Диференциращата терапия стимулира диференциацията на невробластомните клетки посредством *13-cis retinoic acid*.

Диференцираща терапия. Установяването *in vitro*, че невроналната диференциация се стимулира от ретиноиди, води до включване на *13-cis retinoic acid* като стандартна поддържаща терапия при високорисков НБЛ³ с потенциална минимална резидуална болест след автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки (авто-ПХСК). Първото съобщение за такава терапия е на *Matthay et al.* през 1999 г. Това е първата прицелна терапия с доказана ефективност при НБЛ. Причината за използване на *13-cis retinoic acid* като адювантна терапия се базира на множество съобщения за индуциране на невробластомна диференциация и апоптоза *in vitro*.⁴ Базирайки се на предклинични резултати, е проведено фаза I клинично проучване за установяване на максимална толерирана доза и токсичен профил на *13-cis retinoic acid* при деца в стадий 4.⁵ Резултатите му довеждат до провеждане на проспективно рандомизирано мултицентрово клинично проучване за адювантна терапия при метастазирал НБЛ⁶; рандомизирани са две групи

– едните не получават по-нататъшно лечение, а другите получават *13-cis retinoic acid* за 6 месеца; резултатите показват достоверно увеличаване на тригодишната преживяемост ($46 \pm 6\%$ срещу $29 \pm 5\%$; $p = 0.027$).⁷ Препоръчваната доза е 160 mg/m^2 дневно перорално за 14 дни, в повтарящи се цикли на всеки 4 седмици (6 цикъла). След тримесечен интервал терапията се включва повторно за 3 месеца.⁸ При деца с телесно тегло $< 12 \text{ kg}$ *13-cis retinoic acid* се дозира 5.33 mg/kg , разделена в две еднакви дневни дози. Точната доза, необходима за постигане на диференциация и отчетлив ефект за подобряване на преживяемостта, продължава да бъде обект на проучвания заради неубедителни резултати от нискодозов режим за продължително време.⁹ *13-cis retinoic acid* няма имunosупресивен ефект и проучванията до момента не съобщават за тежки странични реакции; най-честите токсични ефекти са суха кожа и лигавици и хейлит, които настъпват в рамките на 2-3 седмици след началото на лечението.⁸ Други редки странични ефекти са мускулоскелетни болки, лесна уморяемост, главоболие, световъртеж, синдром на ретиноевата киселина с хиперлевкоцитоза, церебрален псевдотумор, неспецифични гастроинтестинални симптоми, повишаване на серумни триглицериди, холестерол, трансаминази, анемия, левкопения, а като късен ефект – скелетна хиперостоза.

Имунотерапия. Връзката между невронална диференциация и туморогенеза се потвърждава с идентификацията на антиген GD2 върху невронални стволови клетки и върху невробластомни тумори, което е основа за по-нататъшно използване на онкофетални диференциационни антигени като таргет за анти тяло-базирана терапия. Адювантната ИТ се прилага самостоятелно или с ДТ в посттрансплантационен период. Използва се химерно анти-GD2 анти тяло, комбинирано с GM-CSF и IL-2 (и двата са активатори на левкоцитите, които в комбинация с анти тялото унищожават по-ефективно невробластомните клетки).¹⁰

Дисиалоганглиозидът D2 (GD2) се експресира върху над 98% от НБА. В нормалните човешки тъкани експресията му е слаба и рестриктирана върху неврони, меланоцити и периферни нервни влакна. До момента са публикувани клинични проучвания за три моноклонални антитела от първа генерация (14G2a, ch14.18, 3F8) и три от втора генерация (Hu14.18-II2, hu14.18K332A, mAb1A7).¹¹

През 2005 г. е започната фаза I проучване на ESIOP за приложение на анти тялото при деца с рефрактерен НБА.¹² Това проучване е основа за фаза III клинично проучване, което включва 226 деца, завършили стандартна химиотерапия, разделени в две групи: пациенти, получили поддържаща терапия от 6 цикъла с *13-cis retinoic acid*, и втора група, получили 6 цикъла с *13-cis retinoic acid* плюс 5 цикъла моноклонално анти тяло *ch 14.18* в комбинация с алтернация на GM-CSF и IL-2; резултатите показват достоверна полза за двегодишната преживяемост без болест (DFS) – $66 \pm 5\%$ срещу $46 \pm 5\%$, а двегодишната обща преживяемост (OS) е $86 \pm 4\%$ срещу $75 \pm 5\%$, $p = 0.0223$.¹³

Базирайки се на резултати от предишни клинични проучвания, Европейската група за HR-NBL-1/SIOPEN е проверила хипотезата, че адювантната ИТ с анти-GD2 моноклонално анти тяло осигурява по-добра преживяемост на пациенти с НБА в стадий 4. *H. Lode et al.* създават подобрен вариант на анти тялото, използвайки клетъчни линии от оварии на китайски хамстери¹⁴; новото анти тяло е включено във фази I и II проучвания, самостоятелно или в комбинация с IL-2. През 2005 г. е проведено мостово клинично проучване сред 16 високорискови пациенти с НБА (9 с рецидив и 7 с лош отговор на терапия); проведени са общо 41 цикъла; не е наблюдавана свързана с лечението смърт и всички прояви на токсичност са обратими. Във фаза I клинично проучване CCG-0901 са включени 33 деца, получили ескалиращи дози мише моноклонално анти тяло, комбинирано с фиксирана доза IL-2; минималната

терапевтична доза е 15 mg/m^2 дневно за 5 дни, комбинирана с $3 \times 106 \text{ IU/m}^2$ дневно IL-2 за 4 дни, като продължителна интравенозна инфузия всяка седмица в продължение на 3 седмици; двама пациенти са с измерим клиничен отговор, а трима показват транзиторно намаляване на костномозъчната инфилтрация от невробластомни клетки.^{13,15,16} Според немски протокол NB97 за високорисков НБА се препоръчва прилагане на анти тялото в доза 20 mg/m^2 дневно като 8-12-часова инфузия, на ден 1-5¹⁷; повтаря се всеки 4 седмици до пет цикъла. Ефикасността му се повишава при комбинация с GM-CSF и IL-2, но при повишена токсичност в циклите с IL-2.¹⁸ Използването на IL-2 предизвиква активация на NK-клетки, генериране на LAK и засилване на анти тяло-зависима клетъчна цитотоксичност.¹⁹ Апликацията му е чрез подкожни инжекции, а дозата е определена чрез фаза II мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано клинично проучване при пациенти със стадий 4, сравняващо три дози – $3.6 \times 106 \text{ IU/m}^2$, $6 \times 106 \text{ IU/m}^2$ и $9 \times 106 \text{ IU/m}^2$; отчита се петгодишна преживяемост без сбътиче (EFS) и OS съотв. $45 \pm 9\%$ и $48 \pm 9\%$. Най-честите наблюдавани странични ефекти са фебрилитет и средно изразен болков синдром, които са обратими.²⁰

От 2011 г. се провежда проучване 1.5 на SIOP-Europe (SIOPEN) с цел да се провери хипотезата, че добавянето на подкожен IL-2 към имунотерапия с химерно 14.18 anti-GD2-моноклонално анти тяло в допълнение на ДТ с *13-cis retinoic acid* след миелоаблативна терапия и авто-ПХСК подобрява EFS на високорисков НБА (стадий 4 или стадий 2 и 3 с *MYCN*-амплификация при пациенти над едногодишна възраст или кърмачета с *MYCN*-амплификация)¹⁴; ИТ започва не по-късно от 120 дни след трансплантация; дозата на анти тялото е 20 mg/m^2 дневно в 5 последователно дни на всеки 4 седмици, общо пет курса; първият курс започва 3 седмици след начало на приложение на *13-cis retinoic acid*; пациентите се рандомизират за ДТ с *13-cis retinoic acid* и ИТ с химерно 14.18 anti-GD2 моноклонално анти тяло, със или без IL-2.¹²

Понастоящем много други имунотерапевтични стратегии са доказали ефикасност в предклинични модели на НБЛ, вкл. различни типове ваксини, нови антитела, адоптивен трансфер на лимфоцити, придобита невробластомна специфичност в резултат на генно инженерство и др. Един от начините за индуциране на антитялов отговор срещу ганглиозидите GD2 и GD3, експресирани от невробластомни клетки, са антитуморните ваксини. *Kushner B, et al.* съобщават резултати от фаза I клинично проучване, включващо деца с високорисков НБЛ във втора и последващи ремисии, лекувани с GD2/GD3-ваксина, съдържаща OPT-8211; пациентите получават и бета-глюкан, комплексен глюкозен полимер с широк спектър от имуностимулиращи ефекти²¹ и синергично действие с анти-GD2/GD3 моноклонално антитяло²²; лечението се провежда след повече от 3 седмици от последната терапия и включва 7 подкожни инжекции на ваксина; проучването са завършили 15 пациенти, всички със стадий 4; 12 от 15 пациенти остават в ремисия средно 29 седмици²¹, отчитайки за 25 месеца DFS – 87 ± 9% и OS – 93 ± 6%.

IL-21 е имуностимулиращ цитокин, който показва обещаващи резултати в ИТ при злокачествени болести. *Rigo V, et al.* проучват терапевтичния ефект от комбинацията на ре-

комбинантен IL-21 и анти-CD4 моноклонално антитяло в модел на дисеминиран НБЛ.²²

Други нови стратегии за таргетна терапия при НБЛ включват таргетиране на ДНК-свързващите функции на *MYCN*, таргетиране на транскрипцията на *MYCN*, таргетиране на онкогенната стабилизация на *MYCN*, таргетиране на експресията или функцията на *MYCN* и инхибиране на *ALK*-киназната активност.²³

Растежът на невробластомни клетки се регулира и от различни протеин-кинази и рецептори на растежни фактори.²⁴ Невробластомните клетъчни линии експресират тирозин-киназа на фамилията на епидермални растежни фактори (EGF), рецептори на кинази на съдово-ендотелни растежни фактори (VEGF) и др.²⁵ *Vandetanib* е малка молекула, инхибитор на EGFR, VEGFR 2 и VEGFR 3, с потенциал за инхибиране на туморния растеж чрез множество независими начини. *Zage P, et al.* провеждат клинично проучване с комбинация от *vandetanib* и *13-cis retinoic acid*, които водят до по-значима редукция на невробластомни клетки, отколкото всяко от тях самостоятелно.²⁶

В

За поддържащо лечение при деца с високорисков невробластом се препоръчва диференцираща терапия с *13-cis retinoic acid*.

С

За поддържащо лечение при деца с високорисков невробластом се препоръчва и имунотерапия с анти-GD2-моноклонално антитяло, едновременно с GM-CSF или IL-2.



Пациентите с високорисков невробластом следва да получават поддържащо лечение след миелоаблативна химиотерапия и автоложна трансплантация на стволови клетки с *13-cis retinoic acid*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kushner B, et al. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with β – glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. *Clin Cancer Res* 2014; 10: 1375-1382
2. Canete A, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1014-1019
3. Zage P, Zeng L, Palla S, et al. A novel therapeutic combination for neuroblastoma: the vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor/rearranged during transfection inhibitor vandetanib with 13-cis-retinoic acid. *Cancer* 2010; 116 (10): 2465-2475
4. Melino G, et al. Retinoids and the control of growth/death decisions in human neuroblastoma cell lines. *J Neurooncol* 1997; 31(1-2): 65-83
5. Villablanca JG, et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4): 894-901
6. Reynolds CP, et al. 13-cis-retinoic acid after intensive consolidation therapy for neuroblastoma improves event-free survival: a randomized Children's Cancer Group Study. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1998; 17 (2a)
7. Veal GJ, et al. Pharmacokinetic dose individualisation of 13-cis-retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients in In Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2011, Orlando, Florida
8. High risk neuroblastoma study 1 of SIOP-Europe (SIOPEN) 2007
9. Kohler J, Imeson J, Ellershaw C, et al. A randomized trial of 13-cis-retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer* 2000; 83: 1124-1127
10. Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSE, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324-1334
11. Matthey K, George R, Yu A. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (10): 2740-2753
12. Ladenstein R, et al. High risk neuroblastoma study 1.5 of SIOP-Europe (SIOPEN) 2011
13. Sondel PM, et al. Combination therapy with interleukin-2 and antitumor monoclonal antibodies. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (1): 121-127
14. Shepherd AJ, et al. Characterisation of endogenous retrovirus in rodent cell lines used for production of biologicals. *Biologicals* 2003; 31 (4): 251-260
15. Bianchi AC, et al. Enhancement of monoclonal antibody dependent cell mediated cytotoxicity by IL2 and GM-CSF. *Br J Haematol* 1989; 73 (4): 468-474
16. Hank JA, et al. Augmentation of antibody dependent cell mediated cytotoxicity following in vivo therapy with recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 1990; 50 (17): 5234-5239
17. Schmidt M, et al. The prognostic impact of functional imaging with ¹²³I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma > 1 year of age on a high-risk treatment protocol: Results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur JK Cancer* 2008; 44: 1552-1558
18. Gilman A, et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin 2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 85-91
19. Rosenberg SA et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316 (15): 889-897
20. Michon J et al. Administration of high-dose recombinant interleukin 2 after autologous bone marrow transplantation in patients with neuroblastoma: toxicity, efficacy and survival. A Lyon-Marseille-Curie-east of France Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385: 293-300

21. Yan J, et al. Beta-glucan, a "specific" biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *J Immunol* 1999; 163: 3045-3052
22. Cheung NK, et al. Oral (1-3)(1-4) β -D glucan synergizes with antiganglioside GD2 monoclonal antibody 3F8 in the therapy of neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1217-1223
23. Barone G, et al. New strategies in neuroblastoma: therapeutic Targeting of MYCN and ALK. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5814-5821
24. Goto S, et al. Histopathology and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92: 2699-2708
25. Stutterheim J, et al. Pediatric neuroblastoma: molecular detection of minimal residual disease. In: Hayat MA, editor. Neuroblastoma. The Netherlands: Springer 2012; 47-63
26. Mosse YP, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455: 930-935

5.6. ТЕРАПЕВТИЧНА ИНТЕНЗИФИКАЦИЯ

Мая Йорданова, Добрин Константинов, Боряна Аврамова

Консолидация с миелоаблативна терапия (МАТ) и автоложна трансплантация на периферни хемопоетични стволови клетки (авто-ПХСК). Прогнозата при високорисков невробластом (НБЛ) в повечето случаи остава неблагоприятна. Конвенционалната терапия е свързана само със спорадични случаи на дълготрайна обща преживяемост (OS).¹ Подобряване до 40-49% в тригодишната преживяемост без събитие (EFS) е постигнато с терапия по дозово интензифициран модел. При него индукционна химиотерапия и хирургичното отстраняване на тумора са последвани от финална консолидация с високодозова химиотерапия (кондициониращ миелоаблативен режим МАТ) с авто-ПХСК, събрани чрез левкоферезни цикли между отделните индукционни блокове или в отделна мобилизационна сесия.¹⁻³ Максималната ескалация в дозите на цитостатици, неизползвани при първоначално лечение, е опит за максимална ерадикация на остатъчния тумор (минимална резидуална болест, MRD), а възстановяването на хемопоезата се осигурява от авто-ПХСК. Според европейския протокол на SIOPEN⁶ за лечение на високорисков НБЛ пациентите с локализирана болест продължават лечението си с МАТ (по схема *BuMel*) и авто-ПХСК след бърза индукция *mun COJEC*, ако няма данни за прогресия на болестта (допълнителни изисквания се разискват подробно в протокола). При пациенти със стадий 4 и 4S (по INSS) с *MYCN*-амплификация (8-10% от кърмачетата) може да се приложи интензификация след начална бърза *COJEC* или модифицирана индукция по протокол N7, ако се постигне пълна ремисия по отношение на метастатичните огнища. В случаи с персистиращи активни метастази след индукционно лечение се налага допълнителна химиотерапия с два цикъла *topotecan/vincristine/doxorubicin* (TVD). Ако бъде постигнат адекватен отговор (дефиниран в про-

токола), пациентите продължават с МАТ, но не по-късно от 210-и ден от началото на терапията. При липса на удовлетворителен ефект се обсъжда алтернативна терапевтична стратегия или експериментално лечение (включване във фаза I и II клинични проучвания). Дори пациенти с начална абдоминална или пулмонална обемна туморна формация подлежат на МАТ, след който може да се провежда и лъчелечение. Пациенти на възраст 12-18 месеца при диагноза в стадий 4, но без *MYCN*-амплификация и без сегментни хромозомни промени, са с добра прогноза и не подлежат на МАТ.

Кондициониращи режими – МАТ. Кондициониране с целотелесно облъчване (TBI) е изоставено поради значителни късни странични ефекти. Съвременните лечебни центрове прилагат основно две цитостатични комбинации: режим *CEM (carboplatin/etoposide/melphalan)* е стандарт на американската школа (COG), а *BuMel (busulfan/melphalan)* е европейски кондициониращ режим за трансплантация.¹⁻³ Данни от европейско проучване на SIOPEN – HR-NLB1 с 563 рандомизирани високорискови пациенти (494 със стадий 4) демонстрира предимства на *BuMel* с по-нисък риск от рецидиви (47% срещу 60%) и значимо по-добри резултати в тригодишната EFS (49% срещу 33%) и OS (60% срещу 48%).⁵ Наблюденията показват и значимо по-ниската токсичност на *BuMel* за смъртност, несвързана с болестта (non-TRM) – 4% срещу 6%. Непосредствената токсичност също е по-благоприятна при *BuMel*, с изключение на по-висок риск от венооклузивна болест (VOD), свързана с приложението на *busulfan* (18% срещу 5%). По-успешният режим се изпитва и в актуално рандомизирано американско проучване COG-ANBL12P1 за определяне на бъдещия стандарт за МАТ на Cancer Oncology Group (COG). Засега *BuMel* е стандартният кондициониращ режим в европейския протокол за лечение на пациенти с високорисков НБЛ.⁶

Еднократна срещу двукратна МАТ с авто-ПХСК. Демонстрирани са обнадеждаващи резултати от последователно приложение на два или повече разнородни МАТ режими и последваща авто-ПХСК (т.нар. тандемна трансплантация).⁷⁻⁹ Дългосрочно наблюдение върху пациенти във фаза II проучване, при които е приложена тандемна трансплантация, показва тригодишна EFS – 55%¹¹, а в друго подобно проучване пациенти с трикратно последователно приложение на МАТ с авто-ПХСК имат сходна тригодишна EFS – 57%.¹⁰ Значението на увеличената терапевтична интензивност с тандемна трансплантация се изпитва и в текущо фаза III проучване на COG (ANBL0532).

Ефектът на тандемна консолидация с последователни алтернативни терапевтични комбинации (131I-mIBG/vincristine/irinotecan и *Bu/Mel*) е проучван при пациенти, рефрактерни на друго лечение.¹²

Очистване на автоложен трансплантат. В по-ранни проучвания е коментирана възможност клоногенни туморни клетки от автоложен трансплантат да доведат до рецидив на болестта.¹³ Изследвано е значението на очистване на автоложен трансплантат от туморни клетки (graft purging) за подобряване на преживяемостта и риска от рецидив. Техниките за манипулация на трансплантата се основават на два подхода: имуномагнитно отстраняване на туморни клетки след инкубацията с моноклонални антитела (деплеция)¹⁷ или избирателно преливане само на периферни хемопоеични стволови клетки (ПХСК) след имуномагнитно извличане от трансплант (CD34+ селекция)¹⁶. Резултати от фаза III рандомизирано проучване COG A3973 не показват предимство при преливане на очистен ПХСК-трансплант.¹⁴ Съвременните усилия са насочени към максимално ефективна изходна ерадикация на болестта, т.е. очистване *in vivo*, отколкото към *in vitro* деконтаминиране на трансплантата.¹⁵ В терапевтичните

протоколи на SIOPEN мобилизация на ПХСК се осъществява при пациенти с цитоморфологично доказана липса на туморни клетки при двукратни костномозъчни аспирации и внимателно рестадиране на болестта.⁶

Приложение на венозен срещу перорален busulfan. Съвременните МАТ-режими препоръчват избор на венозен *busulfan* (*Busilvex*), тъй като пероралният препарат е с твърде широк терапевтичен прозорец, значителна група остават извън таргетната AUC (900-1400 U) и честотата на VOD е значимо по-високо (до 30%).²⁵ Прилаганият в Европа режим *BuMel* включва венозна апликация на *Busilvex* като двучасова инфузия през централен венозен катетер (ЦВК) 4 пъти дневно (през 6 часа) в четири или пет последователни дни. Поне 24 часа след последната апликация на *Busilvex* се прилага кратка (15-минутна) инфузия на *melfalan* (140 mg/m²). При телесна маса под 12 kg се препоръчва изчисляване на дозата на *melfalan* на kg телесно тегло (4 mg/kg). При кърмачета с тегло около 5 kg дозата се редуцира с една трета. Приложение на авто-ПХСК се осъществява 24 часа след инфузията на *melfalan*. Профилака на VOD с *defibrotide* не се препоръчва поради ниска честота на тежката му форма (3%).

131I-mIBG при МАТ с авто-ПХСК. Включване на 131I-mIBG показва ефективност като таргетна терапия на новодиагностицирани и рецидивирали пациенти с НБЛ. Във фаза II проучване 131I-mIBG, приложен самостоятелно в максимална доза и последван от авто-ПХСК, е постигнат терапевтичен отговор при 37% от пациентите.¹⁸ Във фаза I проучване 131I-mIBG е прилаган две седмици преди МАТ от тип СЕМ с терапевтичен отговор при 27% от пациентите и тригодишна EFS – 31%.¹⁹ Висока доза (18 mCi/kg) е приложена без усложнения и с добър ефект шест седмици преди *BuMel*-кондициониращ режим при 8 пациенти, резистентни на друго лечение, без да се компрометира

хемопоеичната им регенерация²⁰; този подход е предмет на текущо американско проучване COG-ANBL09P1²¹.

Алогенна трансплантация (алоTx). Досега методът остава със сравнително ограничено значение при НБА, въпреки очакванията, свързани с концепцията за имунен терапевтичен контрол посредством трансплантирани имунокомпетентни клетки,

т.нар. ефект на присадка срещу солиден тумор (GvT). При описаните до момента 17 пациенти, лекувани с този подход, при 9 е наблюдаван обективен терапевтичен ефект; проблем представлява високата токсичност.²² Засега алоTx с авто-ПХСК е включена в Насоки за стандартна терапия на невробластом, издадени от Европейската асоциация за костномозъчна трансплантация (EBMT) през 2010 г.²⁴

В	<ul style="list-style-type: none">■ При всички пациенти с високорисков невробластом се препоръчва миелоаблативна химиотерапия с трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки като консолидация.■ Комбинацията от венозен <i>busulfan</i> и <i>melfalan</i> е препоръчвана от SIOPEN стандарт за кондициониращ режим.■ Кондициониране с целотелесно лъчелечение не се препоръчва поради значими късни странични ефекти.■ Препоръчва се събирането на периферни хемопоеични стволови клетки за трансплантация да се предприема след негативни костномозъчни контроли.
С	<ul style="list-style-type: none">■ При рецидив на невробластом след миелоаблативна терапия се препоръчва интензивна противорецидивна терапия, последвана от втора миелоаблативна терапия.■ Не се препоръчва прилагане на <i>in vitro</i> деконтаминиране на трансплантата.
Д	<ul style="list-style-type: none">■ При високорискови и резистентни случаи на невробластом се препоръчва тандемна миелоаблативна терапия, като терапевтична алтернатива с повишена токсичност.■ При резистентни пациенти може да се обсъжда приложение на висока доза ¹³¹I-mIBG (18 mCi/kg), като алтернативен кондициониращ режим или като допълнение към <i>ViMel</i>-кондициониращ режим за миелоаблативна терапия.■ Не се препоръчва приложение на алогенна трансплантация при невробластом.



- При пациенти с високорисков невробластом без прогресия по време на индукция се продължава с консолидационна миелоаблативна терапия, подкрепена с автоложна трансплантация на хемопоеични периферни стволови клетки.
- При рецидив след мелоаблативна терапия процедурата се прилага за втори път при постигане най-малко на частична ремисия или стабилизиране на болестта с противорецидивна терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ladenstein R, et al. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Mar Transpl* 2008; 41: 118-127
2. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165-1173
3. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6 (9): 649-658
4. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (4): 348-357
5. Ladenstein RL, et al. Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (18) Suppl., Abstr. 2
6. High Risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-Europe (SIOPEN). Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716
7. Granger M, Grupp SA, et al. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 902-907
8. Seif AE, et al. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (7): 947-952
9. Alix E, et al. A pilot study of tandem high dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (7): 947-952
10. Kletzel M, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2284-2292
11. George RE, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2891-2896
12. French S, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (5): 879-884
13. Rill DR, et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 1994; 84 (2): 380-383
14. Kreissman SG, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (10): 999-1008

15. Grupp SA, et al. Neuroblastoma: issues in transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 (1 Suppl): 92-100
16. Donovan J, et al. CD34 selection as a stem cell purging strategy for neuroblastoma: preclinical and clinical studies. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (6): 677-682
17. Seeger RC, et al. Removal of neuroblastoma cells from bone marrow with monoclonal antibodies and magnetic immunobeads. *Prog Clin Biol Res* 1986; 211: 285-293
18. Matthay KK, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 229-236
19. Matthay KK, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: A new approaches to neuroblastoma therapy consortium study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 500-506
20. French S, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (5): 879-884
21. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175356
22. Willems L, Waer M, Billiau AD. The graft-versus-neuroblastoma effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, a review of clinical and experimental evidence and a perspective on mechanisms. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 2151-2157
23. Inoue M, et al. Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 103-106
23. August CS, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with supralethal chemotherapy, radiation, and allogeneic or autologous marrow reconstitution. *J Clin Oncol* 1984; 2: 609-616
24. Ljungman P, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219-234
25. Hartmann O, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23 (8): 789-795

6 Лъчелечение



6.1. КОНВЕНЦИОНАЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Елица Енчева

Лъчелечение при невробластом. Клетъчни култури от невробластом (НБА) се проявяват като лъчечувствителни¹, въпреки че отговорът при облъчване на пациенти значително по-трудно може да се прогнозира. Преди ерата на химиотерапия (ХТ) облъчването на локално резидуален НБА в стадий 2 и 3 води до преживяемост в 100%.²

Лъчелечение при невробластом с нисък риск. Следоперативно лъчелечение (ЛЛ) не се прилага при НБА в стадий 1 и 2 предвид постигната преживяемост до над 90% от самостоятелно хирургично лечение или комбинация от ХТ и хирургия.³ Проспективно проучване върху 101 деца със стадий А по POG, лекувани със самостоятелно хирургично лечение, има за резултат 89% двегодишна преживяемост без болест (DFS) и 97% обща преживяемост (OS)⁴; повечето рецидиви се наблюдават през първата година и 6 от 9 деца са излекувани с ХТ. *Matthay et al.*⁵ докладват резултати при 156 деца със стадий 2А; не се отчита достоверна полза от приложение на ЛЛ или ХТ; резултатите при 75 пациенти, лекувани със самостоятелно хирургично лечение, са сходни с тези при 66 деца, получили ЛЛ, и шестгодишната DFS е 89% срещу 94%; в подгрупата с резидуална (следоперативна) макроскопска или микроскопска болест не се отчита влияние на ЛЛ върху преживяемостта. Последващо проспективно проучване на CCG³ след са-

мостоятелно хирургично лечение показва 98% преживяемост при 374 деца в стадий 1 и 2. Лъчелечение при НБА с нисък риск се прилага в много редки случаи на локален рецидив, независимо от приложението на хирургия и ХТ, или в случаи на застрашена функция, като компресия на миелон или респираторна инсуфициенция, причинена от хепатомегалия.

Лъчелечение в стадий 4S с хепатомегалия. Пациенти в стадий 4S с благоприятна биология имат отлична прогноза и 85-90% от тях не се нуждаят или се нуждаят от незначителна терапия.⁶ Лъчелечение се прилага палиативно при животозастрашаващи симптоми, като изразена симптоматична хепатомегалия.⁷⁻⁸ Индикациите за ЛЛ трябва да се балансират срещу риск от късни реакции в ранна детска възраст.⁹ В стадий 4S рутинно приложение на ЛЛ не се препоръчва и може да се прилага само при прогресия, застрашаваща витални функции⁸, най-често при деца на 1-2 месеца в няколко серии.⁶⁻⁸ Увеличаващият се размер на черния дроб може да предизвика респираторни проблеми поради налягане към диафрагмата, обструкция на долна куха вена, компрометирана бъбречната перфузия и гастроинтестинални увреди или дисеминирана интраваскуларна коагулация. Когато е налице по-бавно прогресираща симптоматика, може да се приложи ХТ в ниски дози, но при бърза прогресия е показано локално облъчване.¹⁰ Чернодробните усложнения обикновено се редуцират с 2 до 6 Gy и са в рамките на приетия лъчев толеранс на черен дроб.

Лъчелечение при невробластом с междинен риск. Няколко проучвания докладват принос към приживяемост при прилагане на ЛЛ при пациенти с регионално разпространен НБА с по-неблагоприятна прогноза (стадий 3 по INSS).¹¹⁻¹³ Поради различни стадиращи системи много проучвания комбинират стадий 2В по INSS и стадий 3 по

INSS, което затруднява оценката за принос на ЛЛ и в двете групи.^{14, 15} По-нови проучвания сочат, че стадий 2В по INSS не налага приложение на ЛЛ, независимо че по-стари проучвания доказват полза на ЛЛ за преживяемост. Пациенти със стадий 3 на възраст над 1 година, с *MYCN*-амплификация или неблагоприятна хистология се нуждаят от допълнително лечение; при тях DFS е 50-60%, дори при прилагане на агресивна мултимодална терапия.^{13, 16} Още преди въвеждане на билогично стадиране *Koop and Johnson*¹⁷ доказват, че при пациенти в стадий 3 следоперативното ЛЛ подобрява преживяемостта (преживели пациенти – 6 от 7 срещу 1 от 9). Проучване POG рандомизира пациенти над 1 година със стадий С в група, получаваща следоперативна ХТ, срещу група, получаваща следоперативна ХТ с регионално ЛЛ (24-30 Gy, 16-20 фракции)¹²; в рамките с ХТ е наблюдавана пълна ремисия и DFS съотв. в 45% и 31%, а в рамките с ХТ и ЛЛ тези показатели са съотв. 67% и 58%. Настоящи студии подкрепят значимостта на локалния контрол при стадий 3 по INSS, независимо че липсват рандомизирани проучвания. В ранен стадий 3 (по *Evans*) или наличие на позитивни лимфни възли (стадий С по POG) съществуват доказателства, че ЛЛ може да повиши преживяемостта и локалния туморен контрол. Най-нови проучвания сочат, че пациенти без *MYCN*-амплификация и благоприятна плоидия показват добри резултати само с хирургично лечение и ХТ. От друга страна, пациенти с *MYCN*-амплификация се нуждаят от подобрени методи на локален и системен контрол и е нужно е да се определи дали по-агресивни схеми на ЛЛ ще подобрят резултатите. Проучване на COG при НБЛ с междинен риск, включващо стадий 3 по INSS с благоприятна прогноза и стадий 4, използва хирургично лечение за диагностично потвърждение и максимална резекция на първичния тумор след ХТ, докато ЛЛ се ограничава в ситуации, в които има клинично влошаване, независимо от ХТ и хирургично лечение, или персистиращ тумор след ХТ

и повторна операция (COG protocol A3961). Предварителните данни на SIOPEN EUNS сочат, че с прилагане на самостоятелно локално хирургично лечение има 30 случая на рецидив (18%), включващ в 28 случая първичния тумор. Накратко, резултатите от прилагане на ЛЛ при пациенти с неоперабилен НБ не са последователни и не се демонстрира ясно подобрена преживяемост. Независимо от това, предвид честотата на локални рецидиви в проучване EUNS и фактът, че няма достатъчно пациенти, за да се проведе рандомизирано изпитване, проучванията за междинен риск включват ЛЛ като част от режима при пациенти със слабо диференциран или недиференциран тумор.

Лъчелечение при невробластом с висок риск. Ранните опити да се прилага ЛЛ при третиране на авасирал НБЛ са се основавали на приложение на голямополеви техники, сегментни или последователни полета, фракционирно или с една фракция.¹⁸⁻²¹ Смесените резултати със значителна токсичност доведоха до ограничаване на този подход и постепенното му отпадане. Независимо че голямополевата техника на ЛЛ не е доказала ефективност, концепцията за агресивна системна терапия преобладава и е демонстрирала успех за подобряване на лечебните резултати.²² Рандомизирано проучване CCG 3891 доказа подобрени лечебни резултати при висок риск, лекуван с миелоаблативна ХТ, цялостно облъчване (ЦТО) и автоложна трансплантация на периферни хемопоетични стволови клетки (авто-ПХСК). Повечето проучвания докладват преживяемост без събития (EFS) около 20-40%, но с повишена смъртност при продължително проследяване. Прилагане на ЦТО е изоставено поради повишена късна токсичност и ограничаване на дозите на миелоаблативната ХТ. Независимо от това, голям обем от доказателства поддържат приложение на локално ЛЛ на първичен тумор и на големи метастатични лезии. Локално ЛЛ, приложено при подготовка за трансплантация или след нея, води до редуциране на риска от рецидив

на тези места.²³⁻²⁵ Съвременните стандарти препоръчват при НБЛ с висок риск да се прилага ЛЛ преди КМТ в областта на първичния тумор, независимо от обема на оперативната резекция, и в областта на метастазите, които персистират на 131I-mIBG-сканиране. Няколко проучвания разглеждат ролята на ЛЛ в областта на първичния тумор при нееднородна кохорта от пациенти с авансирал НБЛ; всички те подкрепят приложение на облъчване при НБЛ с висок риск. Японска група докладва прилагане на интензифицираща ХТ с лечение на първичния тумор с хирургия и ЛЛ при деца над еднагодишна възраст в стадий 4; петгодишната EFS е 39%.²⁶ Протокол 321P3 на CCG използва интензифицирана ХТ, последвана от авто-ПХСК, включвайки 99 деца над едногодишна възраст в стадий 4 и стадий 3 на НБЛ с висок риск; докладва се четиригодишна PFS – 40%.²⁷ Независимо от прилагането на ЦТО и локално ЛЛ за резидуален тумор, рецидив в областта на първичния тумор се наблюдава в над 50%.²⁸ Подобър първичен контрол е наблюдаван в MSKCC при пациенти в стадий 4, получили по-висока доза ЛЛ за първичен тумор, независимо от степен на резекция; за 5 години се отчита 84% локорегионален контрол.²⁵ В това проучване пациентите получават 1.5 Gy два пъти дневно до 21 Gy в област на тумор и регионални лимфни възли преди ХТ и хирургията. Подобен режим е използван в немско мултицентрично проучване на НБЛ, в което 14 от 26 пациенти с авасирала болест регистрират рецидив, 29% от които е в област на първичния тумор.³⁰ Подобни режими водят до редуциране на честотата на локални рецидиви до 0-17%.³¹ Проучване на CCG 3891 показва по-добра EFS при пациенти с висок риск, лекувани с миелоаблативна ХТ и ЦТО с авто-ПХСК, последвана от лечение с *13-cis retinoic acid*; перкутанно ЛЛ е приложено при всички пациенти с голяма резидуална формация след индукционна ХТ и хирургично лечение; децата, рандомизирани да проведат трансплатация, допълнително получават

ЦТО като част от аблативния режим.³² В проучване CCG 3891 появата в мястото на първичния тумор представляват голяма част от рецидивите; независимо че проучването не изследва полза от локално ЛЛ, при пациенти, получили 10 Gy перкутанно ЛЛ за първичен тумор, прилагането на допълнителни 10 Gy от ЦТО и авто-ПХСК води до по-ниска честота на локални рецидиви, сравнено с продължителна ХТ. Ползата от ЛЛ е специално доказана, когато системното лечение е оптимизирано с миелоаблативна терапия и *13-cis retinoic acid*.²³ При НБЛ с висок риск перкутанно ЛЛ се препоръчва в областта на първичния тумор в контекста на миелоаблативен режим, който не използва ЦТО, но включва лечение за минимално резидуална болест след трансплантация. Проучване SIOPEN HR прилага ЛЛ при всички пациенти в областта на първичен тумор, независимо от обем на резекция и резултат от нея; дозата е 21 Gy в 1.5 Gy дневни фракции; в протокола ЛЛ се назначава след миелоаблативна терапия и преди старт на лечение с *13-cis retinoic acid*; описва се негативно взаимодействие между ЛЛ и *13-cis retinoic acid* и те не трябва да се използват заедно.

Лъчелечение при мозъчни метастази. Честотата на мозъчни метастази при НБЛ с висок риск в стадий 4 варира в литературата между 2% и 25%. В проучване CCG 3881 и 3891 всички 648 пациенти в стадий 4 са анализирани за метастази и най-често се регистрират в костен мозък, кости, лимфни възли и черен дроб; при първа прогресия обаче по-често са метастазите в надбъбреци, бял дроб и централна нервна система (ЦНС).³³ При стадий 4 с рецидив 11% от децата под 1 година и 3% над 1 година имат метастази в ЦНС. Ниската честота на ЦНС-метастазиране не оправдава профилактичното облъчване на ЦНС, но при пациенти с мозъчен рецидив е нужно полето на облъчване точно да се дефинира.

В

- При невробластом с висок риск след химиотерапия и резекция се препоръчва лъчелечение за областта на първичния тумор (дневна огнищна доза (ДОД) 1.5-1.8 Gy до обща огнищна доза (ООД) 21-30 Gy).
- При невробластом в стадий 4S и респираторен дистрес се препоръчва палиативно лъчелечение за чернодробна област (ДОД 1.5 Gy до ООД 4.5 Gy) при неповлияване от химиотерапия.
- При невробластом с нисък риск може да се обсъжда лъчелечение при локални рецидиви след химиотерапия и хирургия.
- При невробластом с междинен риск след частичен отговор на химиотерапия или след повторна хирургия с наличие на витален резидуален тумор се препоръчва лъчелечение за областта на първичния тумор (ДОД 1.5 Gy до ООД 24 Gy).

С

При невробластом със симптоми, неповлияващи се от химиотерапия, се обсъжда палиативно лъчелечение (ДОД 1.5 Gy до ООД 21-24 Gy).



- Лъчелечение на невробластом трябва да се прилага в центрове с възможност за 3D-конформално лъчелечение и модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT).
- Клиничният мишенен обем трябва да се определя от размера на първичния тумор преди резекция, независимо от радикалността ѝ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohnuma N, et al. Radiosensitivity of human neuroblastoma cell line (NB-1). *Gann* 1977; 68 (5): 711-712
2. Lingley JF, et al. Neuroblastoma. Management and survival. *N Engl J Med* 1967; 277 (23): 1227-1230
3. Perez CA, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 18-26
4. Nitschke R, et al. Localized neuroblastoma treated by surgery: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1988; 6 (8): 1271-1279
5. Matthey KK, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7 (2): 236-244
6. Nickerson HJ, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 477-486

7. van Noesel MM, et al. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 1997; 80 (5): 834-843
8. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27 (6): 521-528
9. Paulino AC, et al. Locoregional control in infants with neuroblastoma: role of radiation therapy and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (4): 1025-1031
10. Evans AE, et al. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 1980; 45: 833-839
11. Rosen EM, et al. Neuroblastoma: the Joint Center for Radiation Therapy/Dana Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984; 2 (7): 719-732
12. Castleberry RP, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (5): 789-795
13. West DC, et al. Stage III neuroblastoma over 1 year of age at diagnosis: improved survival with intensive multimodality therapy including multiple alkylating agents. *J Clin Oncol* 1993; 11 (1): 84-90
14. Rosen EM, et al. Influence of local-regional lymph node metastases on prognosis in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12(4): 260-263
15. McGuire WA, et al. Stage II neuroblastoma: does adjuvant irradiation contribute to cure? *Med Pediatr Oncol* 1985; 13 (3): 117-121
16. Matthay KK, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1256-1264
17. Koop CE, Johnson DG. Neuroblastoma: an assessment of therapy in reference to staging. *J Pediatr Surg* 1971; 6 (5): 595-600
18. Green AA, et al. Total-body sequential segmental irradiation and combination chemotherapy for children with disseminated neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38 (6): 2250-2257
19. Helson L, et al. Sequential hemi-body irradiation (HBI) in treatment of advanced neuroblastoma: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (4): 531-534
20. Kun LE, et al. Fractionated total body irradiation for metastatic neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (11): 1599-1602
21. Sagerman RS. Primary management of disseminated neuroblastoma by sequential segmental irradiation. *Radiology* 1968; 90 (2): 352-353
22. Matthay KK. Neuroblastoma: biology and therapy. *Oncology* 1997; 11 (12): 1857-1866
23. Haas-Kogan DA, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (1): 28-39
24. Sibley GS, et al. Patterns of failure following total body irradiation and bone marrow transplantation with or without a radiotherapy boost for advanced neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (4): 1127-1135
25. Wolden SL, et al. Local control with multimodality therapy for Stage 4 neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (4): 969-974
26. Ohnuma N, et al. Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: an analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24 (3): 181-187
27. Stram DO, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol* 1996; 14 (9): 2417-2426
28. Matthay KK, et al. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11 (11): 2226-2233
29. Kushner BH, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19 (11): 2821-2828

30. Kremens B, et al. High-dose consolidation with local radiation and bone marrow rescue in patients with advanced neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23 (6): 470-475
31. Villablanca JG, et al. Phase I trial of carboplatin, etoposide, melphalan and local irradiation (CEM-I) with purged autologous bone marrow transplantation for children with high risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 170
32. Matthay KK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165-1173
33. DuBois SG, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (3): 181-189

6.2. РАДИОНУКЛИДНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ*Йордан Палашев, Павел Бочев*

Предвид специфичните характеристики на mIBG като диагностичен радиофармацевтик, високите му нива на каптация в клетки на невробластом (НБЛ) и факта, че молекулата *a priori* е белязана с радиоiod, интересът към терапевтичното приложение на 131I-mIBG е обект на проучвания от повече от 30 години.^{1,2} Първото му приложение като терапевтичен агент при НБЛ е описано през 1986 г.² и оттогава са проведени множество проучвания върху mIBG-терапия с различни вариации в подбор на пациенти и начален стадий, използване като монотерапия и в комбинация с химиотерапия, като индукционна или като консолидираща терапия.⁶

mIBG е аралкил-гуанидин, структурно подобен на невротрансмитера норепинефрин; попада в невроендокринните клетки на постганглионерни симпатикови неврони чрез активен транспорт като епинефринов транспортер и се натрупва в невросекреторни гранули, цитоплазма и митохондрии, без да се метаболизира, което води до разлика в концентрацията, сравнена с клетки на други тъкани.^{3,4}

Каптацията на mIBG и интрацелуларната кинетика са обект на изследване в множество предклинични модели¹⁰; независимо от вариациите в резултатите, с основна клинична значимост се счита инфлукса в клетките по т.нар. *uptake 1* механизъм (същият представлява интерес поради множество медикаментозни възможности за блокирането му, които интерферират каптацията на mIBG). Опитите за предиктивно определяне на степен на каптация на mIBG в НБЛ и предвиждане на очакван терапевтичен ефект на практика валидират mIBG-позитивното диагностично сканиране като единствен адек-

ватен метод за оценка на приложимост на 131I-mIBG-терапия.¹⁰

Индикации и контраиндикации за 131I-mIBG-терапия при НБЛ са публикувани в ръководството на EANM.⁵ Основна индикация е стадий 3-4 с mIBG-позитивно натрупващи лезии, диагностицирани с 131I-, 123I-mIBG целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT. Абсолютни контраиндикации са mIBG-нефиксиращи лезии, бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа, и очаквана продължителност на живот по-малко от три месеца, независимо от рефрактерна костна болка. Относителни контраиндикации са инконтиненция и степен на гломерулна филтрация (GFR) под 30 ml/min.⁵ Най-значима е хематологичната токсичност, появяваща се няколко седмици след 131I-mIBG-терапия и отчитаща пряка дозова зависимост. Този проблем е основен при пациенти с костномозъчни метастази, получаващи високи терапевтични активности.¹⁰ Общо е становището за максимално толерирана доза от 440 MBq/kg без необходимост от трансплантация на хемопоеични клетки. Венооклузивна болест (VOD) на черен дроб е ранна компликация при 131I-mIBG-терапия в комбинация с миелоаблативна химиотерапия и автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки (авто-ПХСК); консорциум NANT докладва за 6 от 22 пациенти с VOD при ниски стойности на GFR. Този тип усложнение липсва при пациенти с две инфузии на високи дози от 131I-mIBG при отсъствие на химиотерапия.⁸ Хипотиреоидизъм и вторични неоплазми (тиреоиден папиларен карцином, левкемия, ангиоматозен фиброзен хистиоцитом, шваном и рабдомиосарком) се отчитат под 5% от пациенти след 131I-mIBG-терапия.¹⁰

Монотерапия с 131I-mIBG. Съществуват множество студии, оценяващи ефекта на 131I-mIBG като самостоятелно лечение, основно при стадии 3 и 4, като нивата на тера-

пептичен отговор варират от 0% до 66%.^{6,7,9-12} Тъй като повечето проучвания се различават съществено в дозовите режими и крайните кумулативни дози, резултатите са на практика несравними. Като основни тенденции от анализите следва да се отбележи по-висока рефрактерност на пациенти с костно/костномозъчно ангажиране, дозозависим ефект и наличие на (макар и редки) пълни ремисии.^{7,10} В проучване върху 164 пациенти *Matthay et al.* определят като основни предиктори на терапевтичен отговор по-висока възраст, изолирано мекотъкънно или костно/контномозъчно разпространение, по-малък брой предходещи терапии и по-дълго време от поставяне на диагноза.⁹ Ефектът е дозозависим, като дози до 440 MBq/kg (12 mCi/kg) могат да се провеждат без нужда от авто-ПХСК. Дози над 660 MBq/kg (18 mCi/kg) следва да се прилагат с последваща авто-ПХСК. При прилагане на повече от една доза mIBG максимален ефект се очаква след първо приложение за дози над 660 MBq/kg (18 mCi/kg); на практика достигането до екстремни кумулативни дози от 1850 MBq/kg (50 mCi/kg) не резултира до значимо подорение в честотата на ремисии.⁸ Повечето студии се фокусират върху приложение на mIBG при рефрактерни или рецидивирали НБЛ. В този контекст интерес представляват проучвания на *de Kraker* и *C. Hoefnagel*^{11, 12}, в които 131I-mIBG се използва като монотерапия, вместо неoadювантна химиотерапия преди хирургично лечение или като първа линия терапия при метастатичен НБЛ; въпреки добрите резултати, подходът не е добил широко приложение. Студиите обаче са забележителни с дефинирането на чист токсикологичен профил на mIBG-терапия при химионаивни пациенти. Обективен терапевтичен отговор се отчита при 25% от пациентите, лекувани с 440 MBq/kg, и при 37% от лекуваните с по-висока терапевтична доза от 660 MBq/kg; честотата на терапевтичен отговор е сигнификантно по-висока при пациенти с треска преди лечението, по-дълъг период след диагностициране, с ангажиране само на меки тъкани или

кости (костен мозък) и по-висока възраст; едногодишната преживяемост без събитие (EFS) и обща преживяемост (OS) са съотв. 18% и 49%; двугодишната OS е 29%, а EFS е сигнификантно по-дълъг при пациенти с треска преди лечение и по-висока възраст.⁹

131I-mIBG в комбинация с немиелоаблативна химиотерапия. Редица проучвания изследват комбинирано приложение на 131I-mIBG с радиосенсибилизираща химиотерапия, като *cisplatin* и *topotecan*, или в комбинация с различни химиотерапевтици, както за увеличаване на ефекта на лечение, така и за специфично снижение на токсичността.^{10, 12, 18-20} На базата от резултатите на 131I-mIBG-монотерапия много автори предлагат комбинация с химиотерапия с радиосензитизиращ ефект при метастазирал НБЛ, резистентен на лечение. *Mastrangelo et al.* докладват за 4 пациенти с резистентна терапия и метастазирал НБЛ, при които е приложена 131I-mIBG-терапия, комбинирана с *cisplatin*¹³; отчетени са два пълни и един частичен терапевтичен отговор. Същите автори комбинират 131I-mIBG в терапевтична доза 7400 MB в комбинация с *cisplatin* и *cyclophosphamide*, а в някои случаи със или без прилагане на *etoposide* и *vincristine*¹³; честотата на обективен отговор е 75% (значимо по-висок от този при монотерапия с 131I-mIBG) с хематологично индуцирана токсичност, свързана основно с ХТ.

131I-mIBG с миелоаблативна химиотерапия и авто-ПХСК. Различни комбинации от миелоаблативни медикаменти, включително и 131I-mIBG, с последваща авто-ПХСК показват добри резултати във фаза I проучвания както по отношение на токсикологичен профил, така и за постигнати ремисии.^{14, 22, 23} Пилотно изследване на Мичиганския университет отчита ефект от комбинирана терапия с 131I-mIBG и миелоаблативна химиотерапия при 12 пациенти с авансирал НБЛ¹⁵; на всички е аплицирана терапевтична доза от 440 MBq в рамките на 14 дни, последвана от *carboplatin*, *etoposide* и *melfalan*,

прилагани в рамките на 3 дни; двете терапевтични процедури са последвани от авто-ПХСК, като при 8 от проследените пациенти 3 са с пълен терапевтичен отговор и 2 са с частичен. 131I-mIBG-терапия, комбинирана с миелоаблативна химиотерапия и последвана от авто-ПХСК, подобрява значимо терапевтичния ефект при пациенти с резистентна терапия и метастатичен НБЛ.

131I-mIBG-терапия и трансплантация на щамови клетки. Методът се ползва като алтернативна процедура при напреднал НБЛ в случаи, когато автоложни щамови клетки не могат да бъдат добити.²²

131I-mIBG-терапия, комбинирана с хипербарна оксигенация. Въздействието на хипербарната оксигенация на невробластомните клетки повишава ефекта от 131I-mIBG-терапия чрез намаляване на клетъчна пролиферация и енергиен метаболизъм, както и с повишаване на липидна пероксидация.²⁷

131I-mIBG-терапия при новооткрит невробластом. В цитираното по-горе проучване на *Kraker et al.* е приложена 131I-mIBG-терапия като начало на индукционно лечение при новодиагностициран НБЛ в стадий 4¹¹; прилагат се два цикъла с фиксирани дози от 7400 MBq и 3700 MBq в рамките на 4-6 седмици, последвани от оперативна намеса или комбинация от неoadювантна химиотерапия и оперативна намеса. При положителен терапевтичен отговор след два цикъла се подхожда към оперативна намеса, а при липса на отговор се включва индукционна ХТ до прилагане на оперативна интервенция. След хирургична намеса при всички пациенти е приложена миелоаблативна химиотерапия в комбинация с авто-ПХСК. Положителен терапевтичен отговор се отчита при 66% от пациентите след два цикъла 131I-mIBG-терапия, а положител-

но повлияване на метастатичното ангажиране на костния мозък се отчита при 58%; петгодишна преживяемост при всички проследени пациенти е 14.6%. *Mastrangelo et al.* прилагат 131I-mIBG-терапията в комбинация с индукционна химиотерапия при 13 пациенти с новооткрит авансирал НБЛ¹⁷; в пилотното изследване се отчита пълен терапевтичен отговор при един пациент, много добър – при 6 пациенти и при 4 – частичен терапевтичен отговор; тези резултати са в подкрепа на прилагане на 131I-mIBG като част от индукционна терапия при авансирал НБЛ. *J. de Kraker, et al.* докладват резултати с 131I-mIBG-терапия на локализиран нерезектабилен НБЛ при 21 пациенти, при които липсва дисфункция на други органи; при повечето е необходима допълнителна хирургична намеса или комбинация с химиотерапия след 131I-mIBG терапия; в тези случаи 16 пациенти са с пълен терапевтичен отговор, 3 са с много добър и 1 е с частичен отговор; десетгодишните EFS и OS са 90.5%.¹¹

Други радиофармацевтици, свързани с 131I-mIBG. Поради относително по-голяма дължина на бета-енергията на 131I-mIBG (0.8 mm) съществуват хипотези, че 131I-mIBG няма тумороциден ефект върху тумори, по-малки от 1 mm.²⁴ От друга страна, 125I емитира с много високо линейно предаване на енергията и с дължина на вълната 30 mic²⁵; по този начин 125I-mIBG може да бъде приложен като заместител на 131I-mIBG за лечение на НБЛ.²⁴

Астатин-211(At-211) е алфа-емитер с много високо линейно предаване на енергия и изключително малък пробег в тъканите в рамките на няколко клетки в диаметър.²⁶ Поради малка дължина на вълната, високо линейно предаване на енергията и висока цитотоксичност алфа-частиците са по-подходящи от бета-частиците за провеждане на таргетна радионуклидна терапия с моноклонални антители.²⁶ Съществуващите до мо-

мента литературни данни определят терапията с 131I-mIBG като активно лечение при пациенти с НБА, без обаче да е ясно дефинирано мястото на този метод в цялостния алгоритъм на поведение. Като потенциална ниша за приложение може да се считат пациенти с рецидивирал/рефрактерен НБА с начален висок риск, където 131I-mIBG

може да се прилага самостоятелно, в комбинация с друго лечение или преди авто-ПХ-СК.⁵ При всички случаи на провеждане на терапия с 131I-mIBG следва да се съблюдават изисквания за лъчезащита както поради специфичния контингент пациенти, така и поради високите активности, с които реално се работи.⁵

С

- Терапия с 131I-mIBG се препоръчва самостоятелно, в комбинация с друго лечение или преди автоложна трансплантация на периферни хемопоеични стволови клетки при пациенти с рецидив на невробластом с първоначално висок риск.
- При новодиагностициран невробластом би могло да се обсъжда терапия с 131I-mIBG, включена към индукционна терапия.



- *131I-mIBG е активно действаща терапия при пациенти с невробластом, без медицинските доказателства да позволяват на този етап категорично дефиниране на позицията ѝ спрямо останалите лечебни стратегии.*
- *При провеждане на терапия с 131I-mIBG, освен онкологични индикации, потенциална токсичност и радиотоксичност, следва да се вземат предвид и всички мерки за осигуряване на лъчезащита на персонал и близки, грижещи се за пациента.*
- *Диагностична сцинтиграфия с 123I/131I-mIBG е задължителна като елемент от планиране на лечение с 131I-mIBG.*
- *Прилагане на терапия с 131I-mIBG се извършва след задължително предварително медикаментозно блокиране на щитовидната жлеза.*
- *В България не се прилага терапия с 131I-mIBG.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Sisson Jp et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical. *Transactions Assoc Am Phys* 1983; 96: 209-217
2. Treuner, et al. Clinical experiences in the treatment of neuroblastoma with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3 (3): 205-216
3. Tobes M, et al. Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1985; 26 (8): 897-907
4. Smets L, et al. Active uptake and extravascular storage of m-iodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Cancer Res* 1989; 49 (11): 2941-2944
5. Giammarile F, et al. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008; 35: 1039-1047
6. Wilson JS, et al. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2014; 50 (4): 801-815
7. Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma: Reports so far and future perspective. *Sci World J* 2015; Article ID 189135, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/189135>
8. Matthay KK, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (7): 1020-1025
9. Matthay KK, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1054-1060
10. DuBois SG, et al. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol* 2008; 35 (Suppl 1): S35-S48
11. De Kraker J, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer* 2008; 44 (4): 551-556
12. Hoefnagel CA et al. [131I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39 (4 Suppl 1): 61-64
13. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131-I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (4): 460-464
14. Berthold F, Boos J, Burdach S et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; vol. 6, no. 9, pp. 649-658.
15. Yanik G.E, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8): 2142-2149
16. Matthay KK, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12 (11): 2382-2389
17. Mastrangelo S, et al. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (7): 1032-1040
18. Mastrangelo R, et al. Optimal use of the 131-I-metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. *J Neurooncol* 1997; 31: 153-158
19. DuBois SG, et al. Phase I/II study of (131)I-MIBG with vincristine and 5 days of irinotecan for advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 2015; 112 (4): 644-649
20. DuBois SG, et al Phase I study of vincristine, irinotecan, and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2679-2686

21. Vassal G, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer* 2008; 44 (16): 2453-2460
22. Matthay KK, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy consortium study. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (3): 500-506
23. French S, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (5): 879-884
24. Sisson JS, Hutchinson RJ, Shapiro B, et al. Iodine-125-MIBG to treat neuroblastoma: preliminary report. *Journal of Nuclear Medicine* 1990; 31 (9): 1479-1485
25. Weber W, et al. Therapeutic effect of m-[¹³¹I]- and m-[¹²⁵I]iodobenzylguanidine on neuroblastoma multicellular tumor spheroids of different sizes. *Cancer Research* 1996; 56 (23): 5428-5434
26. Bardiès M, Pihet P. Astatine-211-labeled radiotherapeutics: an emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy. *Current Pharmaceutical Design* 2000; 6 (14): 1433-1455
27. Voute PA, et al. Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. *European Journal of Cancer* 1995; 31 (4): 596-600

7 Комплексно поведение при специфични ситуации



7.1. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТАДИЙ 4S*Мария Спасова*


Стадий 4S (S – специален) на невробластом (НБА) е дефиниран като отделна и уникална в биологичното си поведение подгрупа през 1971 г. поради наблюдаван специфичен метастатичен потенциал и висока честота на спонтанна матурация и регресия, без необходимост от цитостатична терапия. Първоначалната дефиниция почива на клинични белези и данни от образни изследвания и го определя като малък локализиран първичен тумор (стадий 1 или 2), непреминаващ срединна линия и без ангажиране на контралатерални лимфни възли, съчетан с метастази, ограничени в черен дроб, кожа и/или костен мозък при деца под едногодишна възраст. Понякога при стадий 4S първичното огнище остава неизвестно. Според съвременната стадираща система INRG SS граничната възраст за стадий 4S се променя от 12 на 18 месеца с оглед данни за еднакво благоприятна прогноза при тези възрастови групи.¹ Изключващ критерий за стадий 4S е наличие на костни, плеврални и централномозъчни (ЦНС) метастази, които доказано не претърпяват спонтанна регресия. Изисква се костномозъчното ангажиране да е минимално (под 10% от нуклеарните клетки) при верификация чрез билатерални костномозъчни аспирати и в съчетание с трепано-биопсия, а mIBG-сцинтиграфията да е негативна за костен мозък. Чернодробните

метастатични промени обикновено са множествени и дифузни, хипоехогенни при ултразвуково изследване и хиподенсни при компютър-томография (КТ). Неврон-специфичната енолаза (NSE) и феритинът са в референтни стойности. В стадий 4S попадат 7-10% от пациентите с НБА и 30% от диагностицираните в кърмаческа възраст.² Биопсията е задължителна. В случай, че манипулацията е рискова (например при малък първичен тумор и масивна хепатомегалия), се допуска вземане на материал чрез тру-кът биопсия на черен дроб или биопсия на подкожен възел. Клинично кърмачетата със стадий 4S често се представят с масивна хепатомегалия (поради дифузни чернодробни метастази) и неболезнени синкави подкожни нодули (резултат на кожни метастази). При малки кърмачета под двумесечна възраст екстензивната чернодробна инфилтрация би могла да доведе до дихателна недостатъчност, ДИК-синдром, бъбречни или гастроинтестинални нарушения, поради което обикновено налага нискодозова химиотерапия (ХТ).

Уникалността на стадий 4S се дължи на висока честота на спонтанна регресия в рамките на 6 до 12 месеца до регистриране на клинично и рентгенологично нормален статус. Съществуват две хипотези, обясняващи спонтанната регресия: спонтанна матурация или имунологична атака на тумора от имунната система на кърмачето или трансплацентарно преминали майчини имунни клетки и/или антитела. В подкрепа на втората теза е честата хистологична находка от лимфоцитно обкръжение на туморните клетки при кърмачета под шестмесечна възраст, която би могла да се интерпретира като имунна активация в опит за блокиране на по-нататъшен туморен растеж. Феноменът на съзряване се съобщава с честота от 1-2% в общата група пациенти с НБА и при 10% от децата под едногодишна възраст.³

При стадий 4S поведението следва да е риск-стратифицирано, независимо от съобщавания по-благоприятен биологичен ход, тъй като се касае за хетерогенна подгрупа с различни рискови фактори и произтичащи от това терапевтични стратегии.⁴ Ултимативно за поведението е разграничаване на болестта въз основа на потвърдени биологични критерии: (1) с благоприятна биология – без *MYCN*-амплификация, благоприятна хистология, хипердиплоидност; (2) с неблагоприятни белези – *MYCN*-амплификация, хромозомни аберации (загуба на хетерозиготия 1p, аберация 11q, умножаване на 17q), диплоидност. Други авторитетни проучвания не определят хистологията като значим прогностичен фактор, но извеждат възраст при диагноза под 2 месеца като неблагоприятен рисков критерий поради по-често агресивно биологично поведение с наличие на много големи чернодробни туморни формации, които могат да доведат до дихателна или бъбречна недостатъчност.⁵ Повечето от пациентите в стадий 4S се отличават с благоприятни биологични белези и се категоризират към нискорискова група: без *MYCN*-амплификация, благоприятна хистология, хипердиплоидност и липса на хромозомни аберации с прогностична значимост. Критерий за среднорискова болест е неблагоприятна хистология и диплоидност, без *MYCN*-амплификация. Вероятността за безрецидивна преживяемост при тези пациенти остава отлична (над 90%) при прилагане на хирургия и ХТ. Наличието на *MYCN*-амплификация, която се доказва при около 10% от кърмачетата, причислява болестта към високорискова група, независимо от наличие или липса на други прогностични фактори; в този случай вероятността за безрецидивна преживяемост е под 30%, еднаква със стадий 4, дори при прилагане на мултимодална терапия за високорисков НБА.⁶

Поведението при стадий 4S варира от наблюдение и поддържаща терапия до умерена по дозов интензитет ХТ в рамките на 4-5 месеца.^{7,8} Последната е предпочитан начин за лечение при пациенти с междинна или високорискова болест, както и за симптоматични пациенти с нисък риск, но с ангажиране на жизнено важни органи. Съвременни проучвания съобщават незабавно започване на ХТ без период на наблюдение при почти половината пациенти със стадий 4S.⁵ При 80 деца със стадий 4S без *MYCN*-амплификация се установява статистически значима разлика в тригодишната преживяемост без рецидив (RFS) между група с оперативно лечение и наблюдение (63%) и с оперативно лечение и ХТ (92%), без да е налице разлика в обща преживяемост.⁵ Пациенти с хепатомегалия, прогресираща въпреки ХТ и водеща до дихателна недостатъчност, се повлияват от ниски дози лъчелечение: 450-600 cGy, фракционирани по 150 cGy; този метод на лечение не се препоръчва в по-съвременни проучвания като терапия на първа линия поради токсичност и висок риск от рецидиви.⁹ Важността на радикалната оперативна интервенция остава противоречива поради висока честота на хирургични усложнения – 5-25%.¹⁰ Проучванията доказват, че резекция на първичния тумор не е необходима за отличния изход при пациенти с благоприятни биологични белези. При високорисков НБА (стадий 4S с *MYCN*-амплификация) препоръчаното мултимодално терапевтично поведение включва интензивна ХТ, отложено оперативно лечение след 4 химиотерапевтични блока и при доказана пълна ремисия на метастатичната болест – последваща адювантна ХТ и консолидация с *VuMel* и реинфузия на периферни хемопоетични стволови клетки, лъчелечение и поддържаща терапия с *13-cis retinoic acid*.

А	<p>При интензифицирана индукция за постигане на десетдневен интервал между курсовете се препоръчва приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).</p>
В	<ul style="list-style-type: none"> ■ При пациенти с невробластом в стадий 4S се препоръчва задължителна биопсия. ■ При пациенти с невробластом в стадий 4S се препоръчва определяне на рисковата група на болестта чрез анализ за <i>MYCN</i>-амплификация, структурни хромозомни аберации на 1p, 11q, 17q и ДНК-индекс в туморни клетки. ■ При пациенти със стадий 4S и неблагоприятни биологични характеристики (<i>MYCN</i>-амплификация) се препоръчва химиотерапия по високорисков протокол. ■ При невробластом в стадий 4S с междинна или високорискова болест и при симптоматични пациенти с нискорискова болест, ангажираща жизнено важни органи, се препоръчва химиотерапия. ■ При пациенти в стадий 4S и масивно чернодробно ангажиране със животозастрашаващи симптоми се препоръчва първа линия незабавна химиотерапия. ■ При невробластом в стадий 4S не се препоръчва първоначално лъчелечение при масивна хепатомегалия с дихателни нарушения. ■ При пациенти в стадий 4S без животозастрашаващи симптоми не се препоръчва лечение, а само наблюдение. ■ При нискорискови симптоматични пациенти в стадий 4S се препоръчва по-интензивна първа линия терапия по протокол <i>carboplatin/etoposide</i> (CE).
	<p><i>При липса на дефинитивни генетични критерии за определяне на биологичен риск изчаквателното поведение не може да бъде добре аргументирано и следва да се предприеме системно лечение.</i></p>

ЛИТЕРАТУРА

1. Monclair T, Brodeur G, Ambros P, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298-303
2. Simon T, Spitz R, Faldum A, et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (12): 791-796
3. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB 95-S and NB-97. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1504-1510
4. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al. Prognostic value of the Stage 4S Metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4358-4364
5. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group Study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842-1848
6. Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: The International Society for Pediatric Oncology European Neuroblastoma experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1014-9.
7. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al for the Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1313-23.
8. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1034-1040
9. Schleiemacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4S neuroblastoma – report of 10 years' experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Br J Cancer* 2003; 89: 470-476
10. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 477-486

7.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ – ОПСОМИОКЛОНУС И VIP-ОМА СИНДРОМ

Милена Белчева, Мария Спасова

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС). Описва се още с термините *Kinsbourne syndrome*, *синдром на танцуващите очи*, *синдром на танцуващите крака*. Наблюдава се при 2-3% от децата с невробластом (НБЛ) и най-често между 1- и 3-годишна възраст.¹ Характеризира се с внезапно начало на следните симптоми: (1) бързи, неравномерни, неритмични очни движения в хоризонтална и вертикална посока, често индуцирани от промяна на погледа от далечно към близко виждане; (2) атаксия; (3) миоклонични потрепвания, ангажиращи крайници, тяло и лице, засилващи се при опит за движение или емоционален дистрес; (4) поведенчески нарушения (загуба на говор, изразено неспокойствие, нарушения в съня). Клиничните прояви могат да се изявяват интермитентно и да намаляват по време на сън. Невробластом в съчетание с ОМС най-често е в локализиран стадий, с благоприятни биологични белези и отлична преживяемост.² В 90% от случаите се касае за неметастазирани тумори, често диференцирани (ганглионевробластом). Възможно е ОМС да бъде единствена проява на окулен НБЛ, налагащ активно диагностично търсене чрез образни изследвания, mIBG-сцинтиграфия и анализ на уринарни катехоламини. Все пак, едва при около 50% от случаите с ОМС се доказва НБЛ. Неврологичната дисфункция обикновено е начална проява на тумора, но са описани и случаи, при които ОМС се проявява дълго след хирургична резекция. Независимо от добрата прогноза на НБЛ при съчетание с ОМС, около 70-80% от засегнатите деца страдат от дълготрайни неврологични поражения – глобално изоставане в развитието, забавена реч и/или моторика, резидуален опсоклонус, поведенчески нарушения и когнитивни дефицити, които влошават съществено качество-

то им на живот.² Синдромът се разглежда като имуномедиран чрез антиневронални антитела с кръстосана реактивност към невробластомни и нормални нервни клетки, съчетани с В-лимфоцитна клетъчна експанзия в ликвор.³

Въпреки че при част от случаите се наблюдава подобрене след отстраняване на тумора, при останалите обикновено се обсъжда имunosупресивна терапия за контрол на острите симптоми и подобряване на дълготрайната неврологична прогноза.⁴ Приложение на *rituximab*, АСТН, пулс с *dexamethasone*, високодозирани венозни имуноглобулини или химиотерапия (ХТ) за НБЛ са терапевтични опции, без до момента да съществуват сигурни препоръки в полза на която и да е от тях. Съобщава се добро повлияване от *rituximab* – 375 mg/m² за 4 поредни седмици в съчетание с конвенционално приетата терапия с АСТН и високодозирани венозни имуноглобулини в проучвания върху малък брой пациенти.^{3, 5, 6} Установява се липса на трайно повлияване и висока честота на рецидиви на ОМС (над 80%) след приложение на АСТН³ или *dexamethasone*, въпреки че е налице добро повлияване на острите симптоми от АСТН. *Dexamethasone* е прилаган в доза 20 mg/m² за 3 дни през 28 дни в продължение на 6 месеца; съобщава се около 50% частичен отговор при наличие на изразена лекарствена токсичност.⁷ Високодозирани венозни имуноглобулини също се използват в лечението на ОМС в доза 2 g/m² за 2 дни и впоследствие – 1 g/m² ежемесечно, самостоятелно или в съчетание със стероиди.² Pediatric Oncology Group установяват, че пациенти, получавали ХТ за НБЛ, имат по-добър неврологичен изход от ОМС²; този ефект се обяснява вероятно с имunosупресивния ефект на ХТ или с по-слаба имунна активация при пациенти с напреднала болест. Сходен ефект обаче не е потвърден от подобно проучване на Children's Cancer Group и ефектът от ХТ все още подлежи на по-нататъшни проучвания.⁴


VIP-ома синдром. Описва се още с термините *синдром на Verner Morrison, Watery Diarrhea Dehydration Hypokalemia Achlorhydria syndrome*. Симпатиковите ганглии, от които произхожда НБЛ, са съставени основно от адренергични неврони, синтезиращи катехоламини. Успоредно с тях се срещат и неврони с холинергична невротрансмисия, от които вероятно се развиват туморите с повишена секреция на вазоактивен интестинален пептид (VIP).^{8,9} Този рядък тип невробластни тумори (около 1%) протича с хронична, неподдаваща се на стандартно лечение диария, съпроводена от хипотрофия и метаболитни нарушения – хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипонатриемия.¹⁰

¹¹ Диарията е първи клиничен симптом на болестта и интервалът от проявата ѝ до уточняване на диагнозата е средно 5 месеца. Средната възраст на деца с този рядък паранеопластичен процес е 18 месеца; по-често се засягат момчета. В онкологичен аспект т.нар. VIP-оми са в по-голямата си част локализиращи тумори с индолентен ход и обичайно добра прогноза.¹²⁻¹⁴ Все пак са докладвани редки случаи с неблагоприятни биологична характеристика и клинична еволюция.¹⁵ Внимателен ретроспективен анализ на пациентите в сравнително голяма серия от НБЛ, хиперсекретиращи VIP, диагностицирани и лекувани в рамките на Френското дружество по детска онкология, показва значими разлики в клиничните и биологични параметри и прогнозата в зависимост от това дали хиперсекрецията на VIP е проявена към момента на диагнозата (първична хиперсекреция), или настъпва на по-късен етап – след начало на индукционна химиотерапия или в хода на диференцираща терапия (вторична хиперсекреция).¹⁶ Медианата

на възрастта в групата с първична хиперсекреция е 17 месеца, преобладаващата част от туморите са с нисък или междинен риск и показват белези на диференциран морфологичен тип. Общата и безрецидивната преживяемост са съответно $93 \pm 6\%$ и $93 \pm 7\%$. Възрастта на пациентите с вторична хиперсекрецията на VIP е 27 месеца, всички тумори са с ретроперитонеална локализация, в клиничен стадий 3 или 4, предимно недиференцирани, някои с *MUCN*-амплификация. Общата и безрецидивната преживяемост на тези болни са достоверно по-ниски.

Посредством значителна загуба на телесна маса и сериозни метаболитни нарушения този паранеопластичен синдром затруднява терапията. Оперативната интервенция налага предварително стабилизиране на пациента, а най-подходящият режим на химиотерапия в условия на персистиращи секреторна диария и диселектролитемия подлежи на уточняване. Хирургичното отстраняване на тумора е до момента единствен метод с доказана ефективност спрямо интестиналните прояви и по отношение на туморния контрол в случаите на локализирана болест. Окончателно преустановяване на диарията е налице при 100% от болните в рамките на няколко часа след радикална хирургия.¹⁷ Обратно, химиотерапия, прилагана в неoadювантен аспект при иноперабилни случаи и при тези с метастатична дисеминация, няма ефект върху интестиналния синдром. Съществуват противоречиви данни за ефекта на соматостатин, което налага допълнителни проучвания.

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При невробластом с хиперсекреция на вазоактивен интестинален пептид (VIP) се препоръчва хирургично отстраняване на тумора като метод на избор за повлияване на секреторната диария и последиците ѝ. ■ При опсоклонус-миоклонус синдром се препоръчва хирургично лечение и терапия при нужда с АСТН и високодозирани венозни имуноглобулини и/или <i>rituximab</i>, и/или кортикостероид.
D	<p>При тежка секреторна диария при неоперабилен или метастатичен невробластом, секретиращ вазоактивен интестинален пептид (VIP), се обсъжда оперативна редукция за намаляване на туморния обем с цел овладяване на симптомите и по-безопасно приложение на системна химиотерапия.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При около 50% от случаите с опсоклонус-миоклонус синдром се доказва невробластом, който може да бъде окутен и изисква активно диагностично търсене чрез образни изследвания, тIВG-сцинтиграфия и анализ на катехоламини в урина.</i> ■ <i>Въпреки че при част от случаите с опсоклонус-миоклонус синдром се наблюдава подобрене след отстраняване на тумора, при останалите обикновено се обсъжда имunosуpresивна терапия за контрол на остриите симптоми и подобряване на дълготрайната неврологична прогноза.</i> ■ <i>В случаи на продължителен, неподдаващ се на стандартно лечение диаричен синдром при деца в ранна възраст следва да се изключи хиперсекреция на вазоактивен интестинален пептид (VIP) в контекста на невробластен тумор.</i> ■ <i>Новопоявила се персистираща диария след започване на системна химиотерапия при пациенти с невробластом налага изключване на вторична хиперсекреция на VIP.</i> ■ <i>Съдържанието на VIP в туморна тъкан може да бъде оценено чрез имунохистохимично изследване.</i> ■ <i>При пациенти с невробластом с междинен и висок риск и тежка секреторна диария може да се обсъди предоперативна химиотерапия.</i>
---	---

ЛИТЕРАТУРА

1. Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma, a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 2005; 228 (1-2): 275-282
2. Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, et al. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28 (4): 284-288
3. Pranzatelli MR, Tate ED, Verhulst SJ, et al. Pediatric dosing of rituximab revisited: serum concentrations in opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32 (5): e167-72
4. Rudnick E, Khakoo E, Antunes N, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies – a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (6): 612-622
5. Bell J, Moran C, Blatt J. Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2): 370-371
6. Corapcioglu F, Mutlu H, Kara B, et al. Response to rituximab and prednisolone for opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with ganglioneuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25 (8): 756-761
7. Ertle F, Behnisch W, Al Mulla NA, et al. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus – myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (3): 683-687
8. Schotzinger RJ, Landis SC. Cholinergic phenotype developed by noradrenergic sympathetic neurons after innervation of a novel cholinergic target in vivo. *Nature* 1988; 335: 637-639
9. Schotzinger R, Yin X, Landis S. Target determination of neurotransmitter phenotype in sympathetic neurons. *J Neurobiol* 1994; 25: 620-639
10. Attat I, Podvin A, Fromentin C, et al. Chronic diarrhea caused by VIP-secreting ganglioneuroblastoma in children. Apropos of a case with a review of the literature. *Chirurgie* 1989; 115: 156-161
11. Wildhaber B, Niggli F, Bergstrasser E, et al. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma: Contrasting symptoms of constipation and diarrhea. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 511-513
12. Kaplan SJ, Holbrook CT, McDaniel HG, et al. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134: 21-22
13. Yamagushi K, Abe K, Otsubo K, et al. The WDHA syndrome: Clinical and laboratory data on 28 Japanese cases. *Peptides* 1984; 5: 415-421
14. Murphy MS, Sibal A, Mann JR. Persistent diarrhea and occult vipomas in children. *BMJ* 2000; 320: 1524-1526
15. Brunet J, Saudin F, Cochat P, et al. Metastatic neuroblastoma with secondary hypersecretion of vasoactive intestinal peptide. *Pediatrie* 1988; 43: 415-417
16. Bourdeaut F, de Carli E, Timsit S, et al. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: a retrospective study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 585-590
17. Funato M, Fujimura M, Shimada S, et al. Rapid changes of serum vasoactive intestinal peptide after removal of ganglioneuroblastoma with watery-diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 131-135

7.3. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕДУЛАРНА КОМПРЕСИЯ*Красимир Минкин, Явор Енчев*

Клинични прояви на гръбначномозъчна компресия се откриват при 5-9% от пациенти с невробластом (НБЛ). От друга страна, НБЛ са най-честа причини за гръбначномозъчна компресия в детска възраст.^{1,2} В над 90% от случаите клиничната проява включва наличие на моторен дефицит (лек в 55%, умерен в 30% и пълен в 15%). Обикновено се съчетава с допълнителни симптоми като болка и сетивен дефицит (над 50%) и сфинктерни проблеми (40%).³

Диагностични методи. Метод на избор за диагностично уточняване на медуларна компресия е магнитнорезонансна томография (МРТ), която може да изобрази екстрадуралното разпространение на тумора при НБЛ. Компютър-томографско (КТ) изобразяване може да допринесе с допълнителна информация относно разпространението на тумора в паравертебрално пространство и ангажиране на важни съдови структури.⁴

Лечение на медуларната компресия. Наличието на моторен дефицит при пациент с медуларна компресия по традиция се смята за индикация за оперативно лечение – ламинектомия/ламинотомия и декомпресия, но липсват доказателства, че то превъзхожда провеждане на химиотерапия, със или без последващо лъчелечение. Счита се, че остеопластична ламинотомия, като процедура, при която не се отстранява кост, би довела до по-ниска честота на спинален деформитет. Остеопластичната ламинотомия може да бъде асоциирана с по-ниска честота на прогресивен спинален деформитет, изискващ нова оперативна интервенция и фузия. В същото

време не съществуват доказателства, че функционалният дефицит се подобрява с ламинопластика.⁵ При наличие на тотален моторен дефицит (параплегия) с давност над 24 часа както хирургия, така и лъчелечение или химиотерапия обикновено не водят до подобрене. При бързо настъпил тежък моторен дефицит спешната хирургична интервенция може да възстанови задоволително моторните функции в около 50% от случаите.^{6,7} По тази причина във Франция е проведено проучване, при което химиотерапия е осъществена като лечение на първи избор при всички пациенти със симптоматична медуларна компресия, с изключение на тези с бързо неврологично влошаване или тежка парапареза; намаление на интраспиналната туморна маса е наблюдавано при 58% от пациентите, а подобрене на неврологичния дефицит – в 92%; в резултат на положителен химиотерапевтичен ефект хирургичната интервенция е избегната в 60% от случаите.⁶ В същото време други автори съобщават за прогресия на пареза до параплегия в половината от случаи, лекувани с химиотерапия на първа линия, довело до спешна декомпресивна хирургична интервенция.⁷ При симптоматична медуларна компресия е препоръчително прилагането на *dexamethasone* в доза 0.6 mg/kg/ден.

Прогноза. Деца със симптоматична епидурална медуларна компресия развиват последици, които са тежки при около половината от тях. Това подкрепя необходимостта от активно диагностициране и своевременно интервенция. Изследвания за проследяване по време и след лечение са способни да доловят асимптоматични и неподозирани рецидиви в съществена част от пациентите. В общия план за проследяване един от най-надеждните тестове за идентифициране на прогресия или рецидив е mIBG-сцинтиграфия.^{9,10}

C

- При бързо прогресиращ или тежък неврологичен дефицит се препоръчва осъществяване на хирургична декомпресия (ламинектомия/ламинопластика и ексцизия на туморна формация, навлизаща в спинален канал) и последваща химиотерапия.
- При наличие на лек или умерен бавнопрогресиращ неврологичен дефицит се препоръчва провеждане на химиотерапия при внимателно наблюдение и предприемане на хирургична декомпресия на спинален канал при неповлияване на симптомите или влошаване.
- При наличие на безсимптомна медуларна компресия, открита чрез образни изследвания, се препоръчва провеждане на химиотерапия.



- Химиотерапията трябва да бъде задължителна част от лечението на пациенти с медуларна компресия от невробластом, а при случаи с лек неврологичен дефицит може да бъде първи и единствен метод на избор.
- При симптоматична медуларна компресия се препоръчва консервативна антиедемна терапия с dexamethasone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pollono D, et al. Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20 (6): 457-466
2. De Bernardi B, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 183-190
3. Simon T, et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54 (4): 347-352
4. De Bernardi B, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 2005; 228 (1-2): 283-299
5. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, et al. Incidence of spinal deformity after resection of intramedullary spinal cord tumors in children who underwent laminectomy compared with laminoplasty. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1 (1): 57-62
6. Plantaz D et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients-results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78 (2): 311-319
7. Fawzy M et al. Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncol Lett* 2015; 9 (2): 907-911
8. L'espérance S, Vincent F, Gaudreault M, et al. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Treatment of metastatic spinal cord compression: ceo review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2012; 19 (6): e478-90.
9. Papatheasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 2011; 52 (4): 519-525
10. Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1041-1046

8 Поддържащи грижи



8.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Валерия Калева, Мария Спасова

Контрол на повръщане, индуцирано от антигуморна терапия. Разделя се на антиципаторно, ранно (до 24-ти час от започване на цитостатичен курс), късно (след 24 часа от приключване на цитостатичен курс) и вторично (въпреки приложение на антиеметици). Като критерий за оптимален контрол се предлага липса на гадене и повръщане, без необходимост от допълнително приложение на антиеметици и без промяна в апетита на детето по време и в рамките на 24 часа след приключване на химиотерапия (ХТ). По време на ХТ стандартно се препоръчва приложение на *ondansetron* 5 mg/m² или 0.15 mg/kg (максимална еднократна доза 8 mg) венозно или перорално, според препоръките на болницата, всеки 8 или 12 часа (в зависимост от еметогенния потенциал на режима) или *granisetron* 40 mcg/kg/доза еднократно дневно в съчетание с *dexamethasone* 6 mg/m²/доза венозно или перорално, всеки 6 часа. При умерено еметогенни режими може да се прилага само *granisetron* 40 mcg/kg/доза перорално през 12 часа или *metoclopramide* 1 mg/kg при започване на ХТ и 0.375 mg/kg/доза впоследствие през 6 часа. При деца над 12-годишна възраст към тази комбинация се добавя и *aprepitant* при получаване на ХТ с висок еметогенен потенциал. Като страничен ефект на сетроните се съобщава риск от удължаване на QT-интервала и възникване на потен-

циално фатална аритмия (*torsades de pointes*); ефектът е дозозависим. Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложение. При противопоказания трябва да се прилага *dexamethasone*; може да бъде заместен с *chlorpromazine* 0.5 mg/kg/доза венозно на всеки 6 часа или *metoclopramide*.¹ По време на ХТ е необходимо да се осигури адекватна паралелна хидратация (2-3 l/m²) с подходящо заместване на електролити. Задължително е мониторирането на артериално налягане, дихателна и сърдечна честота, телесно топло и диуреза. Допълнително прилагане на диуретици е индицирано в случаи на оточен синдром, неадекватна на влети течности диуреза или артериална хипертония.²

Контрол на хематологична токсичност. Препоръчва се субституция с еритроцитен концентрат (ЕК) при ниво на хемоглобин ≤ 80 G/l и с тромбоцитен концентрат (ТК) при тромбоцитен брой ≤ 10 x 10⁹/L или при клинични данни за кървене. Поради риск от трансфузионна GvHD-реакция при пациенти с високорисков невробластом (НБЛ) или при мегатерапия се препоръчва облъчване на биопродуктите: ЕК и ТК, без ПЗП с доза 15 Gy. Облъчването не намалява преживяемостта на еритроцити и тромбоцити, но нивото на калий в концентрата се повишава в следващите 48 часа, поради което се препоръчва осъществяване на облъчване непосредствено преди вливането им. Обезлевоцитяване на кръвни продукти намалява алоимунизацията с 7-16% и спомага за поддържане на CMV-негативен статус на пациента.²

Контрол на орален мукозит (ОМ). Той е един от най-честите, значими, дозолимитиращи и нарушаващи качеството на живот странични ефекти на противогуморна ХТ. Води до удължаване на хоспитализацията, повишена цена на лечение, необходимост от сондиране и дори смърт. Настъпва при над 80% от децата след костномозъчна

трансплантация и при 20-40% от пациентите, получаващи конвенционална ХТ. Като стандартна профилактика на ОМ се препоръчва *benzylamine* – спрей за малки деца или таблетки за деца над 5-годишна възраст, както и системен прием на цинкови препарати. Останалите предлагани препарати, като *sucralfate* (разтвор за уста) и *capnosol* (свръхнаситен разтвор на Са и Р), все още не са достатъчно добре проучени, за да бъдат сигурно препоръчани. Болката при вече изявил се ОМ се купира с трансдермален *fentanyl*, *morphine* (2% разтвор за уста) или с *doxepine* (0.5% разтвор за уста). *Palifermin* (рекомбинантен човешки кератиноцит-растежен фактор) или нискодозова лазер-терапия се препоръчват за превенция на ОМ при пациенти, получаващи автоложна стволовоклетъчна трансплантация.³

Контрол на хранене. Според данни на ENSG5 пациенти с високорисков НБА, провеждащи СОJЕС терапевтична схема, се нуждаят от стриктно мониториране на тегло, прием на храна и хранителен толеранс. Препоръчва се ранно добавяне на допълнителен хранителен внос. При загуба на тегло над 10% се препоръчва назогастрална алиментация с висококалорични храни и/или парентерално хранене през централен венозен катетър (ЦВК) според болничните стандарти.^{2,4}

Контрол на бъбречна функция. Преди всеки цитостатичен курс следва да се оценява гломерулната функция чрез изследване на серумен креатинин и определяне на креатининов клирънс по формулата на *Schwartz*:

$$\text{Креатининов клирънс} = \frac{F \times \text{ръст (cm)}}{\text{Креатинин в серум (mg/dl)}} \quad (\text{ml/min}/1.73\text{m}^2)$$

където индекс *F* е пропорционален на телесната мускулна маса и зависи от възраст и пол:

Момчета 1-16 години	F = 0.55
Момичета 1-21 години	F = 0.55
Момчета 16-21 години	F = 0.7

Контрол на болка. Тя е един от най-честите симптоми при деца със злокачествени болести, среща се при 80-90% от случаите при диагноза или при авансиране и дава значително отражение върху качеството на живот. В повечето случаи е свързана и с психологични и социални проблеми, както и със соматични симптоми – безапетитие, безсъние и др. Според проучване на СЗО при голяма част от децата тази болка не се третира адекватно поради неопитност на медицинския персонал, необоснован страх от аналгезия от страна на семейството или отричане на болката от самото дете заради страх от по-болезнени инвазивни процедури. Първият консенсус за лечение на болка при деца със злокачествени болести е приет едва през 1998 г. от СЗО и Международната асоциация за проучване на болката.⁵

По дефиниция като хронична болка при пациент със злокачествена болест се разглежда такава с продължителност над две седмици. Обикновено тя е с постепенно, трудно определимо начало и прогресиращ ход. Поради липсата на симпатикова свръхактивация тези деца изглеждат по-скоро депресирани, апатични и отпуснати, отколкото изпитващи силна болка. Наличието на болка е винаги субективно усещане и се влияе от редица фактори, които намаляват болевия праг: възрастово-специфични особености, първична локализация и стадий на злокачествена болест, психологични проблеми, фактори от страна на родители и семейство, включващи родителски стрес и неговото емоционално отражение върху детето, както и отношенията дете-родител.

Оценката на дете с хронична болка в резултат на злокачествена болест включва: (1) уточнява се етиологията и локализацията на източника на болка според класификациите: (I) патофизиологична класификация: (i) ноцицептивна (физиологична) болка – при стимулация на специфични сетивни рецептори (ноцирецептори), локализирани в тъкани и интактни неврални пътища; (ii) невропатична болка – при увреждане на периферна или централна нервна система: (iia) централна болка – при увреждане на централна нервна система; като локализация не е от дерматомен тип; (iib) деаферентационна болка – при увреждане на периферната нервна система; тя е от дерматомен тип и се описва като изгаряща, пробждаща или гъделичкаща; налице е алодиния (болка при стимул, който нормално не причинява болка) или хипералгезия (повишена чувствителност към стимул, който нормално е болезнен); (iic) симпатиков тип болка – с характеристика, подобна на деаферентационна болка, съчетана с прояви на симпатикова дисфункция в засегнатата зона: вазомоторна нестабилност (еритем, бледост, едем), судомоторни абнормности (повишено изпотяване) и трофични промени (изтъняване на кожата и атрофия на подкожната мастна тъкан); този тип болка се влияе по-слабо от неопиоидни и опиоидни аналгетици и обикновено се облекчава от регионални симпатikusови блокади; (iii) психогенна (без подлежаща тъканна увреда) болка – чисто психогенна болка не се среща при пациенти с авансирала злокачествена болест; (II) етиологична класификация: (i) болка, свързана със злокачествена болест; най-честата ѝ локализация е костна болка, която може да бъде генерализирана при метастази в костен мозък или локализирана; други по-редки причини за болка са инфилтрация или притискане на участъци от централна и периферна нервна системи (главоболие поради интракраниална хипертензия; паравертебрална болка при притискане на гръбначен мозък, ирадираща болка от ангажиране на нервни плексуси или периферни нерви),

болка от ангажиране на меки тъкани или вътрешни органи от тумора; (ii) процедурна болка при инвазивни манипулации: костномозъчни биопсии, лумбални пункции, венепункции и др.; (iii) болка, свързана с провеждано лечение при хирургични инцизии, орозофагеален мукозит, невропатия (винкристинова, пострадиационна, туморна инфилтрация на нерв), кожни некрози след екстравазация на цитостатици или лъчелечение; (iv) болка с друга етиология, несвързана със злокачествената болест; (2) определя се характеристика, продължителност и интензитет на болката и отражението ѝ върху качеството на живот на детето; (3) преценява се очаквания ход на болевия синдром; например болката при многократно рецидивирала и терапевтично резистентни злокачествени болести се очаква да нарасне по интензитет или да остане стабилна, докато при новодиагностицирани случаи тя бързо се повлиява от започване на противотуморна химиотерапия; (4) оценява се ефикасност на провеждани до момента аналгетични мерки; (5) определят се пътища за прием на аналгетични медикаменти – кърмплайанс и поносимост на детето към перорален прием; (6) преценява се психологическото състояние на детето, семейството и родителите: наличие на подчертано неспокойствие, напрежение или депресия; финансови или транспортни затруднения; режим на сън и бодърстване на детето и семейството.

При лечение на хронична болка при дете със злокачествена болест се предпочита перорален прием на медикаменти. Аналгетиците се подбират според СЗО-концепцията за аналгетична стъпалница.⁶ При лека болка се използват неопиоидни аналгетици от групата на нестероидни противовъзпалителни средства. При умерена болка те се комбинират или заменят със слаби опиоиди, а при силна болка се използват силни опиоиди, също в съчетание с неопиоидни аналгетици. Атернатива на пероралните силни опиоиди са трансдермалните терапевтични системи (трансдермален *fentanyl*); при

започване на лечение се използва дозировка 25 µg/h, като начален аналгетичен ефект настъпва 12 до 24 часа след поставянето му. Няколко сравнителни проучвания между деца и възрастни показват по-бавно настъпване на стабилна серумна концентрация, по-висок клирънс и по-кратък полуживот на *fentanyl* при деца. Разработен е също орален трансмукозен *fentanyl citrate* (OTFC, *Actiq*), подходящ за купиране на обостряне на болка при опиоид-толерантни пациенти. При постоянна болка интервалът между приемите се диктува от фармакологичния профил на медикамента и режимът „при нужда“ не се препоръчва дори в начални етапи на аналгезия поради периодично обостряне на болковия синдром и дискомфорт за пациента. Препоръчва се индивидуално титриране на дозата на силни опиоиди за всеки пациент, като не се посочва горна граница на дозировка. Необходимо е осигуряване на адекватен сън през нощта и аналгетичната терапия не бива да води до инвентриране на денонощния ритъм на детето. Паралелно се провежда профилактика на странични ефекти от опиоидната терапия – подтискане на дишане, ретенция на урина, обстипация, пруритус, гадене, повръщане и др.

Обостряне на болка на фона на перорален прием на опиоиди се наблюдава при около 50-60% от децата със злокачествени болести и е значително по-изразено в ранна училищна възраст, отколкото при подрастващи.⁷ Най-ефективен метод за купиране на тези екзацербации е използване на системи за контролирана от пациента аналгезия с постоянна нискодозова инфузия на опиоиди и възможности за подаване на предварително програмирани болусни дози при нужда от самия пациент или от родител. Използват се и адювантни медикаменти (антидепресанти, антиконвулсанти, невroleптици, седатива, кортикостероиди), които подобряват аналгезията директно или чрез намаляване на психоемоционалното напрежение или страничните ефекти на използваните аналгетици. Като адювантни методи се прилагат също физиотерапевтични процедури (например транскутанна нервна електростимулация), регионални нервни блокади (ефективни при невропатична и симпатиков тип болка) и когнитивна и поведенческа психотерапия.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ При лечение на хронична болка при дете със злокачествена болест се предпочита перорален или трансдермален прием на медикаменти. ■ Препоръчва се изборът на аналгетици да се осъществява според концепцията на Световната здравна организация за „аналгетична стълбица“.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ По време на високоеметогенна химиотерапия стандартно се препоръчва приложение на <i>ondansetron</i> или <i>granisetron</i>, съчетан с <i>dexamethasone</i>. ■ При противопоказания за <i>dexamethasone</i> за контрол на повръщане се препоръчва <i>chlorpromazine</i> или <i>metoclopramide</i>. ■ При умерено еметогенни режими се препоръчва приложение само на <i>granisetron</i> или <i>metoclopramide</i>. ■ За стандартна профилактика на орален мукозит се препоръчва <i>benzylamine</i> или системен прием на цинкови препарати.

С

- За контрол на болка при орален мукозит се препоръчват наркотични и ненаркотични средства според локално възприети стандарти: трансдермален *fentanyl*, 2% разтвор за уста с *morphine* или 0.5% разтвор за уста с *doxepine*.
- При загуба на тегло над 10% се препоръчва назогастрално хранене с висококалорични храни и/или парентерално хранене през централен венозен катетър според болничните стандарти.
- Преди всеки цитостатичен курс се препоръчва оценка на гломерулна функция чрез изследване на серумен креатинин и определяне на креатининов клирънс по формула на *Schwartz*.
- При пациенти с невробластом се препоръчва трансфузия на облъчени с доза 15 Gy биопродукти (еритроцитен и тромбоцитен концентрат).
- Препоръчва се субституция с еритроцитен концентрат при ниво на хемоглобин ≤ 80 g/l и с тромбоцитен концентрат при тромбоцитен брой $\leq 10 \times 10^9/l$ или при клинични данни за кървене.



- Критерий за оптимален еметичен контрол е липса на гадене и повръщане, без необходимост от допълнително приложение на антиеметици и без промяна в апетита на детето по време и в рамките на 24 часа след приключване на химиотерапия.
- По време на химиотерапия е необходимо да се осигури адекватна паралелна хидратация ($2-3$ l/m²) с подходящо заместване на електролити.
- Болката при деца със злокачествени заболявания е сериозен проблем със значително отражение върху качеството на живот на детето и семейството, който понастоящем е невинаги адекватно оценяван и третиран.
- За контрол на болка може да се прилагат локално възприети протоколи за аналегезия.
- Оптималният контрол на болката при деца изисква компетентен мултидисциплинарен подход от страна на онколози, педиатри, анестезиолози, психолози и медицински сестри за лечение по време на болничен престой и разработване на терапевтичен план за домашно лечение под наблюдение от общопрактикуващ лекар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dupuis L, Boodhan S, Holdsworth M, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1073-1082
2. High risk neuroblastoma study 1 of SIOP-Europe (SIOPEN) 2007
3. Lalla R, Bowen J, Barasch A, et al. The Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). *Cancer* 2014; 120: 1453-1461
4. Sala A, Pencharz P, Barr R. Children, cancer and nutrition – a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100: 6776-6787
5. World Health Organization and International Association for the study of pain. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization, 1998
6. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain* 2007; 8 (3): 187-207
7. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2006; 14 (1): 1-4

8.2. КОНТРОЛ НА ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ*Валерия Калева, Мария Спасова*

Фебрилната неутропения (ФН) е едно от най-честите усложнения при деца със злокачествени болести. Тя е следствие или на костномозъчно въвличане от малигнена болест, или на миелосупресивен ефект от антитуморна химиотерапия (АТХТ).³ През последните години са публикувани и обновявани няколко ръководства за поведение при ФН у възрастни^{5, 6, 10, 13, 18, 22} и само едно, основано на доказателства, при деца¹⁷. Фебрилната неутропения се дефинира като орална температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, измерена еднократно, или $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ в продължение на един час, заедно с абсолютен неутрофилен брой (АНБ) $< 0.5\text{ G/L}$ или $< 1.0\text{ G/L}$, но с очаквано бързо (в разстояние на 24-48 часа) снижаване $< 0.5\text{ G/L}$. Аксиларната температура е средно с 0.5°C по-ниска, докато ректалната – с 0.6°C по-висока в сравнение с оралната.¹⁴

Стратификация на риск за сериозни инфекциозни и други усложнения.¹⁷ Основни информативни елементи за стратификация на риск включват фактори, специфични за пациента (възраст, вид и статус на болестта), специфични фактори, свързани с лечението (протокол за лечение на болести с висок, междинен и нисък риск), и фактори, свързани с фебрилния епизод (болнично или извънболнично начало на фебрилитет, тежест на фебрилитет, хипотония, мукозити, стойности на хемоглобин, левкоцити и тромбоцити, С-реактивен протеин и др). Пациентите с по-тежка миелосупресия и след автоложна трансплантация на периферни хематопоетични стволови клетки (авто-ПХ-СК) се изключват от групата на нисък риск. Няма единна мултинационална валидирана оценка на риска.

Начална оценка на ФН. Началната оценка на деца включва обективно (физикално), лабораторно, образно и микробиологично изследване.^{4, 10, 17, 20} За дължителни изследвания са: (1) клинични: (i) подробна анамнеза с насоченост към минали неутропении и ФН, инфекциозни болести, антибактериална терапия и/или профилактика; (ii) клинична оценка на всички симптоми и детайлно изследване на кожа и видими лигавици, места на аплицирани венозни устройства, периодонтитум, орална мукоза, фаринкс, бял дроб, корем, хранопровод, перинеум, анус, нокетно ложе и очни дъна; клиничната оценка се провежда два пъти дневно; (2) лабораторни: (i) кръвна картина; (ii) серумни трансминази, билирубин, креатинин и урея; (iii) С-реактивен протеин; (3) микробиологични (за аеробни и анаеробни бактерии, и гъби): (i) хемокултури (най-малко две), добити от всички лумени на централен венозен катетър (ЦВК) и/или периферна вена; (ii) уринен анализ и урокултура.

Изследвания по клинични показания. Включва следните направления: (1) образни: (i) рентгенограма на бял дроб – при наличие на респираторни симптоми; (ii) рентгенограма на параназални синуси – при наличие на лицева болка, оток, обтурация на носните ходове или анамнестични данни за назална колонизация с *Aspergillus*; (iii) абдоминална соно- или рентгенограма – при коремна болка; (2) микробиологични (за аеробни и анаеробни бактерии, и гъби): посевки на материали от всички съмнителни за инфекция места: лигавични, кожни или мекотъканни лезии, хрчка, копрокултури (вкл. *Clostridium difficile*), ликвор, плеврален или кореман пунктати; (3) серологични (за херпесни инфекции – *HSV1*, *VZV*, *CMV*, *EBV*): при екзантем, везикули или тежък мукозит.

Алгоритъм за антибактериално поведение. *Начална антимикробна химиотерапия (АМХТ).* Началният терапевтичен режим включва моно- или комбинирана емпирична АМХТ. Тя трябва да започне до 1 час след доказване на ФН. Изборът на медикаменти зависи от състоянието на пациента и неговия риск за сериозни усложнения, антибиотичната чувствителност на локалната бактериална флора, наличието на антибактериални средства и тяхната цена; варира между отделните центрове.¹³ При всички пациенти антибактериалният спектър трябва да покрива G(-) организми, а при пациенти с много висок риск – и групата стрептококи *viridans* и *Pseudomonas aeruginosa*. Крайна цел на емпиричната терапия е да покрие напълно вирулентните микроорганизми и да минимизира излагането към несигурни антибиотици, предпазвайки от антибиотичната резистентност.¹⁷ Напоследък монотерапия с широкоспектърни бета-лактамни антипсевдомонасни антибиотици показва активност, еднаква с тази на комбинирана терапия, и се препоръчва широко. Обичайният избор на монотерапия включва антипсевдомонасни пеницилини (*piperacillin-tazobactam* и *ticarcillin-clavulanic acid*), антипсевдомонасни цефалоспорици (*cefepime*, *ceftazidime*) или карбапенеми (*imipenem*, *meropenem*).^{2, 7-9, 15, 16, 21, 23} Монотерапия с *ceftazidim* не трябва да се използва, ако се подозират G(+) или резистентни G(-) микроорганизми.¹⁹ Въпреки че монотерапията с широкоспектърен антибиотик може да е достатъчна за стабилни неутропенични пациенти, при специфични условия или рискови фактори трябва да се обсъжда допълнително покритие – аминокликозиди, гликопептиди или антианаеробни медикаменти.^{17, 20} Пациенти, получавали висока доза *cytarabine*, са с повишен риск за инфекция с алфа-хемолитичен стрептокок; към традиционно широкоспектърната терапия трябва да бъде добавен *vancomycin*; трябва да бъде предвиден и за пациенти с инфекция на ЦВК, включително съпътстващ целулит или уплътнение, и за пациенти с

анамнеза или излагане на MRSA. При клинично съмнение за тифлит или друг интраабдоминален възпалителен процес, емпиричното покритие следва да включва анаеробна активност – тройна терапия с *metronidazole*, трето или четвърто поколение цефалоспорин и *vancomycin*.²⁰

Етапи на лечение на ФН. При ФН с нисък риск се приема, че АМХТ може да започне амбулаторно или детето да бъде бързо изведено в амбулаторни условия, ако извънболничната инфраструктура позволява внимателно мониториране и последващо последване.¹⁷ При ФН с нисък риск се обсъжда орално антибиотично приложение, ако децата могат да го толерират.¹⁷ Проспективни проучвания показват ефективно използване на орална монотерапия с флуороквиролони, флуороквиролони с *amoxicillin-clavulanate* и *cefixime*. Други автори поддържат мнение, че извънболнична и перорална начална АМХТ трябва да бъде ограничена само в рамките на клинични проучвания.²⁰

Поведение след начална емпирична АМХТ. След 24-и до 72-и час от началото на АМХТ се провежда оценка на нейната ефективност. По-нататъшното поведение зависи от това дали пациентите са афебрилни, дали имат идентифицирани инфекции или симптоми на влошаване. В зависимост от последващото им клинично състояние след 96-и час се обсъжда приложение на антифунгиален медикамент.

Поведение при ФН ≥ 24-и до 72-и час след начало на емпирична терапия. *Модифициране на терапията.* При пациенти, отговорили на първоначална емпирична АМХТ и с допълнително G(-) покритие или с начално включен гликопептид, последните могат да се премахнат след 24 до 72 часа, ако няма конкретни микробиологични индикации за продължаване на комбинирано лечение. При клинично стабилни деца

първоначалната емпирична АМХТ не се модифицира единствено поради персистиращ фебрилитет. При деца с персистиращ фебрилитет, които стават клинично нестабилни, първоначалният емпиричен антибактериален режим трябва да ескалира чрез включване на покритие за резистентни G(-), G(+) и анаеробни бактерии.

Преустановяване на терапията. Осъществява се при всички пациенти с негативни хемокултури на 48-и час, които са били афебрилни поне за 24 часа и имат доказателство за костномозъчно възстановяване. При ФН с нисък риск се обсъжда прекъсване на емпиричната терапия на 72-и час при деца, които имат негативни хемокултури и са били афебрилни най-малко за 24 часа, независимо от състоянието на костния мозък; остават на внимателно проследяване.

Емпирична антифунгална терапия \geq 96 часа след начало на емпирична терапия.
Стратификация на риска. Пациенти с висок риск за развитие на инвазивна фунгална болест (ИФБ) са: (1) с АМЛ или рецидивирала остра левкемия; (2) подложени на силна миелосупресивна химиотерапия за други злокачествени болести; (3) с авто-ПХСК с персистиращ фебрилитет, въпреки продължителна (\geq 96 часа) широкоспектърна АМХТ и очаквана продължителна неутропения ($>$ 10 дни). Всички останали следва да бъдат категоризирани като пациенти с нисък риск за развитие на ИФД.

Оценка. При всички пациенти се обсъждат резултатите за галактоманан от бронхоалвеоларен лаваж и ликвор за потвърждаване на белодробна или ЦНС-аспергилоза. За вземане на клинично решение при деца не се използват само резултати за β -D-glucan. При висок риск за ИФБ се обсъжда проследяване на серумен галактоманан два пъти седмично за ранна диагноза на инвазивна аспергилоза.

При висок риск за ИФБ и персистираща ФН над 96 часа се извършва оценка за ИФБ; трябва да включва компютър-томография (КТ) на бял дроб и образно изследване на други клинично съмнителни места за инфекция. Обсъжда се КТ на синуси при деца \geq 2-годишна възраст. При деца с нисък риск за ИФБ не се прилага рутинен скрининг за галактоманан.

Лечение. За емпирична антифунгална терапия при всички пациенти трябва да се използва или *caspofungin* или *liposomal amphotericin*. При висок риск за ИФБ се стартира начална емпирична антифунгална терапия за персистиращ или рецидивиращ фебрилитет с неясна етиология, който не се повлиява от продължително (\geq 96 часа) широкоспектърно антибактериално лечение. При нисък риск за ИФБ се обсъжда емпирична антифунгална терапия в случаите на персистираща ФН.

Приложение на растежни фактори. Основната дозолимитираща токсичност на системната противотуморна ХТ е медикаментозно-индуцираната неутропения и свързаната с нея морбидност, смъртност и цена. Поради това според съвременните препоръки на ASCO се препоръчва профилактично приложение на хематопоеитични растежни фактори при всички пациенти, получаващи химиотерапевтични режими с над 20% прогнозируем риск за тежка или фебрилна неутропения.²⁶ Приложение на хематопоеитични растежни фактори (G-CSF) като първична профилактика се препоръчва при провеждане на химиотерапия за високорисков невробластом (НБЛ), като е доказан ефектът им за значима редуция на брой на фебрилни епизоди, брой на фебрилни дни, продължителност на АМХТ и токсичност върху гастроинтестинален тракт (ГИТ).²⁷ Като първична профилактика се дефинира започването на G-CSF скоро след приключване на химиотерапевтичен цикъл (посттерапевтичен ден 1 до 5) и преди изява на не-

утропения. По-късно започване е препоръчително след химиотерапевтични режими, включващи *doxorubicin* или други цитостатици с по-дълъг полуживот.²⁸ Препоръчва се доза на G-CSF 5 µg/kg/ден, която може да се прилага както подкожно, така и венозно. Предполага се, че субкутанното приложение е по-ефективно и с по-малко странични ефекти. Поради краткият полуживот на G-CSF се препоръчва едновременна продължителност на венозната инфузия. Продължителността на терапията с G-CSF се определя от времето до достигане на абсолютен неутрофилен брой над $1.10^9/l$ и е необходимо да бъде преустановена поне 24 часа преди следващия цитостатичен блок. В случаите с високорисков НБЛ индикация за приложение на хематопоетични растежни фактори е и осъществяването на автоложна реинфузия на периферни хемопоетични стволови клетки (в рамките на мобилизацията и от ден 5 след осъществяване на реинфузията до стабилно възстановяване на левкоцитния брой над $5.10^9/l$ и неутрофилия брой – над

$1.10^9/l$ в две последователни ПКК през 48 часа). Рутинното въвеждане на G-CSF за мобилизация на периферни стволови клетки може да бъде приложено след миелосупресивна химиотерапия в доза 5 µg/kg/ден до достигане на стойност на циркулиращи CD 34+ клетки над $0.02 \times 10^9/l$ или самостоятелно в доза 10 µg/kg/ден за 4 дни с колекция на ден 5 или за пет дни с колекция на ден 5 и 6. Подходът на първичната профилактика не е доказано ефективен и фармакоикономичен при деца с ниско/междинно рискова болест, поради което при тази група най-често се прилага вторична (след предишен епизод на неутропения) профилактика или интервенционална терапия при вече възникнала неутропения. Пегилираният G-CSF (*pegfilgrastim*) все още не се препоръчва при мобилизация на периферни стволови клетки и неговата ефикасност и безопасност не е напълно доказана при дозовоинтензивна химиотерапевтична стратегия. Лекарствената му форма от 6 mg не се препоръчва при телесно тегло под 45 kg.²⁸

В

- При химиотерапевтични режими с риск над 20% за тежка неутропения или фебрилна неутропения се препоръчва профилактично приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).
- При фебрилна неутропения с висок риск се препоръчва емпирична монотерапия с антипсевдомонасен бета-лактам или карбапенем.
- За емпирична антифунгална терапия при всички пациенти с фебрилна неутропения се препоръчва или *casprofungin*, или *liposomal amphotericin*.
- В началото на фебрилна неутропения при симптоматични пациенти се препоръчва рентгенограма на гръден кош.
- При клинично нестабилни пациенти с фебрилна неутропения или при подозрение за резистентна инфекция се препоръчва добавяне към началната антимикробна химиотерапия на втори анти-*Gram*-негативен агент или гликопептид.
- При фебрилна неутропения с персистиращ фебрилитет от 24 до 72 часа след начална антимикробна химиотерапия, оставаща клинично нестабилна, се препоръчва добавяне на антибиотици, покриващи резистентни *Gram* (-), *Gram* (+) и анаеробни бактерии.

C

- За начална оценка на всеки епизод на фебрилна неутропения се препоръчва използване на валидирана стратификация на риск за сериозни усложнения.
- В началото на фебрилна неутропения се препоръчва вземане на хемокултури от всички лумени на централни венозни пътища и обсъждане на едновременно вземане от периферна вена.
- В началото на фебрилна неутропения се препоръчва обсъждане за урокултура само при възможност за стерилно вземане на средна струя.
- При висок риск за инвазивна фунгална болест и персистираща фебрилна неутропения ≥ 96 часа се препоръчва извършване на оценка с компютър-томография на бял дроб и образно изследване на други места, клинично съмнителни за инфекция.
- При висок риск за инвазивна фунгална болест се препоръчва започване на емпирична антифунгална терапия.
- При нисък риск за инвазивна фунгална болест и персистираща фебрилна неутропения се препоръчва обсъждане за емпирична антифунгална терапия.



- *При всички пациенти с фебрилна неутропения трябва да се провежда начална оценка.*
- *Началната оценка трябва да включва: (1) клинична оценка на всички симптоми и изследване на кожа и видими лигавици (вкл. места на костномозъчна пункция, биопсия или хирургична интервенция), места на аплицирани венозни устройства, периодонтиум, орална мукоза, фаринкс, бял дроб, корем, хранопровод, перинеум, анус, нокетно ложе и очни дъна; клиничната оценка трябва да се провежда два пъти дневно; (2) най-малко две хемокултури, добити от всички лумени на централен венозен катетър и/или периферна вена; (3) рентгенография, ехография, други микробиологични посеви и серологични изследвания по клинични показания.*
- *Във всеки онкологичен център трябва да се изработят и валидират оценъчни критерии за риск от развитие на сериозни инфекциозни и други усложнения при деца с фебрилна неутропения.*
- *При всички деца с фебрилна неутропения трябва да се започне в рамките на първия час емпирична широкоспектрна моно- или комбинирана антимикробна химиотерапия в зависимост от антибиотичната чувствителност на локалната бактериална флора, състоянието на пациента и неговия риск за сериозни усложнения; прилагат се антипсевдомонасни пеницилини или цефалоспорици, или карбапенеми; комбинираната терапия трябва да включва допълнително приложение на аминокликозиди, гликопептиди или антибиотици срещу анаероби.*



- След 24-и до 72-и час от началото на антимикробна химиотерапия трябва да се провежда оценка на терапевтичен ефект с избор на три възможности: продължаване, модифициране или спиране на лечението.
- След 96-и час на фебрилна неутропения трябва се обсъжда включване на антифунгален медикамент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M, et al. Single-day ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (1): 38-43
2. Ariffin H, Ai CL, Lee CL, et al. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Paediatr Child Health* 2006; 42 (12): 781-784
3. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-1304
4. Chisholm JC, Dommett R. The evolution towards ambulatory and day-case management of febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2006; 135: 3-16
5. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer* 2007; 5: 23-31
6. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21: v252-v256
7. DePauw B, Deresinski S, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120 (10): 834-844
8. Duzova A, Kutluk T, Kanra G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001; 43 (2): 105-109
9. Freifeld A, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 165-176
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-e93
11. Glauser MP, PA Pizzo. Management of Infections in Immunocompromised Patients. Saunders, NY, 2000: 117-140
12. Hamidah A, Lim YS, Zulkifli SZ, et al. Cefepime plus amikacin as an initial empirical therapy for febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J* 2007; 48 (7): 615-659
13. Hughes WT, Bodey GP, Bow EJ, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751
14. Hughes WT, D Armstrong, G Bodey et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551

15. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36 (4): 254-259
16. Klastersky JA. Use of imipenem as empirical treatment of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 393-402
17. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4427-4438
18. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer* 2007; 5: 32-42
19. Marron A, Carratala J, Alcaide F, et al. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 87-91
20. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in Pediatric Patients with Cancer. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 525-544
21. Muller J, Garami M, Constantin T, et al. Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22 (4): 277-824
22. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines for Supportive Care: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2011). Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
23. Pancharoen C, Mekmullica J, Buranachonapa J, et al. Efficacy and safety of meropenem as an empirical treatment for febrile neutropenia in children with cancer. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 2): S174-178
24. Takeuchi M, Tanizawa A, Mayumi M. Piperacillin plus aztreonam for treatment of neutropenic fever. *Pediatr Int* 2003; 45 (3): 307-310
25. Walsh TJ, Schimpff SC. Antibiotic combinations for the empiric treatment of the febrile neutropenic patient. *Swiss Med J* 1983; 113: 58-63
26. Smith T, Khatcheressian J, Lyman G, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guidelines. *JCO* 2006; 24 (19): 3187-3205
27. Sung L, Nathan P, Lange B, et al. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JCO* 2004; 22: 3350-3355
28. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002; 116: 28-56

8.3. ПРОФИЛАКТИКА НА ПНЕВМОЦИСТНА ПНЕВМОНИЯ И ХЕПАТОВЕНООКЛУЗИВНА БОЛЕСТ

Иван Щърбанов, Мария Спасова

Профилактика на пневмоцистна пневмония (ПП). Първичната профилактика на ПП се посочва като задължителна при провеждане на химиотерапия (ХТ) при високорисков невробластом (НБЛ) и се препоръчва започването ѝ при диагноза и продължаването ѝ до 6 месеца след миелоаблативна терапия.¹⁻³ Рутинното ѝ приложение е с над 95% ефективност, а ниската доза не задълбочава миелосупресията при умерено агресивни химиотерапевтични режими.

По време на СОJЕС-фаза се препоръчва перорален прием на *sulfamethoxazole/trimethoprim* (25 mg/5 mg/kg дневно, разделен в два приема през ден).¹ При пациенти с непоносимост към *sulfamethoxazole* се препоръчва прием на препарат, съдържащ само *trimethoprim*, или инхалационен *pentamidine* чрез небулайзер три пъти седмично. Друга алтернатива е прилагане на протокол за десензитизация.⁴

По време на миелоаблативна фаза профилактиката със *sulfamethoxazole/trimethoprim* се преустановява от ден 0 до поне ден +10 или до левкоцитен брой над $1.0 \times 10^9/L$. Други проучвания препоръчват начало от ден +15 до настъпване на Т-клетъчно възстановяване.⁵

Профилактика на хепатовенооклузивна болест (ХВОБ). Нарича се още sinusoidal obstruction syndrome (SOS). По време на високорискова циторедуктивна терапия тази болест резултира от ендотелна увреда. Независимо от добре дефинираните диагностични критерии, честотата ѝ при автоложна трансплантация

варира значително (5-27%), което показва, че различните трансплантационни кохорти вероятно имат различна честота на ХВОБ. Съобщава се значимо по-висока честота след автоложна трансплантация при пациентите с НБЛ – 41%.⁵ Диагнозата ХВОБ е предимно клинична и проявите ѝ наподобяват тези при интрахепатална портална хипертония. Най-често използвани са критериите, дефинирани от *McDonald* (хипербилирубинемия, болезнена хепатомегалия, асцит и необяснимо надаване на тегло > 5% при липса на други причини за чернодробно увреждане), или *Baltimore*-критериите (хипербилирубинемия и два от следните симптоми: хепатомегалия, асцит или > 5% надаване на тегло).⁶ Високите нива и рязкото повишаване на директния билирубин обикновено са свързани с тежка форма на ХВОБ и неблагоприятна прогноза и се съчетават или последват от разностранно увеличаване на алкална фосфатаза (AP) и аминотрансферази. Болезнена хепатомегалия и асцит се установяват при 80% от случаите на ХВОБ; иззяване им обикновено се предхожда от остро настъпила анемия и тромбоцитопения, рефрактерна на тромбоцитни трансфузии.⁷ Бъбречно увреждане се извява при около 50% от пациентите и е по типа на хепаторенален синдром.⁷ При сравнително проучване се установява, че клиничната диагноза се потвърждава при биопсия само при 42% от пациентите с наличие на два симптома от *McDonald*-критериите, докато при изява на три – в 91% от случаите. *Baltimore*-критериите имат подобна специфичност, но ниска сензитивност – 56%.⁷

За потвърждаване на диагнозата и оценка на тежестта на болестта спомогат серийни абдоминални ехографии.⁷ Ехографски белези на ХВОБ са хепатомегалия, хетерогенност на паренхима, задебеляване на стената на жлъчния мехур, неясно очертани граници на чернодробни съдове, намален диаметър на хепатални вени,

разширение на портална вена и асцит. Основен диференциращ белег със синдром на *Budd-Chiari* е липса на обструкция на големи съдове (хепатални вени и долна празна вена). *Doppler*-сонографски белези за портална хипертония, както и промяна в посоката на порталния кръвоток, допринасят за поставяне на диагноза, но са сравнително късен феномен.

Перкутанната чернодробна биопсия при пациенти с ХВОБ е дефинитивен метод за поставяне на диагноза, но не винаги е осъществима поради риск от кървене при изявена тромбоцитопения; препоръчва се само в редки случаи на съмнителна диагноза. Хистологичните промени се изразяват в концентрично субендотелно задебеляване и стесняване на лумена на терминални чернодробни венули и малки сублобуларни вени от едематозни ретикулни повлекла или колаген.

Поради високата честота и смъртност на ХВОБ широко се прилагат различни профилактични режими, вариращи между отделни центрове; данните за ефективността им остават противоречиви. Някои центрове профилактират всички пациенти, а други – само високорискови, но критериите за високорисков пациент също варират.⁸ Въпреки публикуваните резултати за нискодозова хепаринова профилактика⁹, последващи проучвания установяват, че провеждането ѝ не намалява честотата и тежестта на усложнението след *busulfan*-съдържащи режими.¹⁰ Подобни резултати се съобщават и за профилактика с *epoxapharin*¹¹, ежедневни инфузии с глутамин, прясно-замразена плазма⁸. Две рандомизирани контролирани проучвания демонстрират, че профилактика с *ursodiol* намалява честотата на усложнението след алогенна костномозъчна

трансплантация и *busulfan/cyclophosphamide* кондициониращ режим от 40% на 15%.¹²
¹³ От 1998 г. *ursodiol* перорално е въведен като профилактика в доза 150 mg/m² два пъти дневно от ден 8 до ден +80 на миелоаблативна терапия.¹ Резултатите обаче остават противоречиви поради последващи рандомизирани проучвания, които не потвърждават ефективността.^{14, 15} Поради липса на добре дефиниран терапевтичен подход заместителната терапия е в основата на лечението на ХВОБ¹: (1) поддържане на адекватен вътресъдов обем и бъбречна перфузия при ограничаване на течностите до 60 ml/kg/ден; (2) стриктно ограничаване на натрий (тромбоцитни концентрати съдържат значително количество натрий); (3) приложение на *spironolactone* 5 mg/kg/ден 5 дни в седмицата (с прекъсвания за 2 дни поради дълъг полуживот); *furosemide* е неефективен и може да екзацерира настъпването на бъбречна недостатъчност; би могла да се прилага само по време на субституция с биопродукти; (4) корекция на анемия и тромбоцитопения – поддържане на тромбоцитен брой над 20 x 10⁹/l; (5) корекция на хипоалбуминемия само при ниво на албумин < 15 g/l; в останалите случаи не се препоръчва; (6) абдоминална паратцентеза за дрениране на асцит се предприема само при тежък респираторен дистрес или неконтролируема абдоминална болка; в повечето случаи болката се свързва с хепатомегалия, а не с асцит; (7) инфузия на ниски дози *dopamine* при изява на бъбречна недостатъчност; (8) избягване на хепатотоксични медикаменти. Все още липсват рандомизирани клинични проучвания, доказващи ролята на *defibrotide* и други специфични терапевтични опции: тъканен плазминоген активатор, тромбомодулин, антитромбин III, протеин С, простагландин E1, *acetylcysteine*, *methylprednisolone*.⁸

В

- При провеждане на миелоаблативна терапия за високорисков невробластом се препоръчва първична профилактика на пневмоцистна пневмония, започваща при поставяне на онкологичната диагноза и продължаваща до шест месеца след миелоаблативна терапия.
- За профилактика на пневмоцистна пневмония се препоръчва перорален прием на *sulfamethoxazole/trimethoprim*.
- За профилактика на хепатовенооклузивна болест при провеждане на миелоаблативна терапия се препоръчва *ursodiol* от ден -8 до ден +80 на миелоаблативна терапия.

С

- За профилактика на пневмоцистна пневмония при пациенти с непоносимост към *sulfamethoxazole* се препоръчва приложение на самостоятелен *trimethoprim* или инхалационен *pentamidine*, или прилагане на протокол за десензитизация.
- При суспекция за хепатовенооклузивна болест се препоръчва перкутанна чернодробна биопсия.
- За лечение на хепатовенооклузивна болест се препоръчва заместителна терапия.



- *Първична профилактика на пневмоцистна пневмония със sulfamethoxazole/trimethoprim не е задължителна при провеждане на химиотерапия при високорисков невробластом; ако се провежда, може да се преустановява само по време на миелоаблативна фаза от ден 0 до поне ден +10 и трябва да продължи до 6 месеца след проведена миелоаблативна терапия.*
- *Перорален ursodiol може да се включва за профилактика на хепатовенооклузивна болест в доза 150 mg/m² два пъти дневно от ден -8 до ден +80 на миелоаблативна терапия.*

ЛИТЕРАТУРА

1. High risk neuroblastoma study 1 of SIOP-Europe (SIOPEN) 2007: 109-10. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716
2. Altman AJ, Barnard DR, Iacuone JJ, Wiener ES, Wolff LJ, et al. The prevention of infection. Supportive care of children with cancer 1993. The John Hopkins University press: 8-9
3. Hughes WT et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1627
4. Smith RM et al. Trimethoprim/Sulfamethoxazole desensitization in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 335

- Horn B, Reiss U, Matthay K, et al. Venous-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29: 409-415
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 603-608
- Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (5): 589-598
- Cheuk D. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplantation* 2012; 2 (2): 27-34
- Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective randomized trial. *Blood* 1992; 79: 2834-2840
- Marsa-Vila L, Gorin N, Laporte J, et al. Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 1991; 47: 346-354.
- Or R, Nagler A, Shpilberg O, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation* 1996; 61: 1067-1071.
- Essell JH, Thompson JM, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12): 975-981
- Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2000; 64: 32-38
- Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100: 1977-1983
- Park S, Lee M, Lee H, et al. A randomized trial of heparin plus ursodiol vs. heparin alone to prevent hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 137-143

9 Последващо наблюдение



9

ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

9.1. АЛГОРИТЪМ ЗА НАБЛЮДЕНИЕ СЛЕД ПРИКЛЮЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ

Иван Щърбанов, Милена Белчева

Проследяването на пациенти с невробластом (НБА) след края на лечението има две цели: своевременна диагностика при рецидив и ориентирана според терапевтичната експозиция оценка на късна токсичност. Честотата на рецидиви при НБА с нисък и междинен риск е съответно 10% и 9%.^{1,2} Основната част от случаите показват локорегионално развитие. Две трети от пациентите с висок риск рецидивират. Релапсите в тези случаи са ранни и най-често под форма на метастази.^{3,4} Анализ на късни ефекти при пациенти, включени в ранни кохорти на Childhood Cancer Survivor Study, установява осем пъти по-висок риск от развитие на хронични болести в сравнение със здрави контроли. В рамките на двадесетгодишен период след диагноза 40-60% от преживелите проявяват поне едно, свързано с НБА или терапията му, усложнение и честотата на късни ефекти е с трайна възходяща тенденция във времето.^{5,6} Сред пациенти с високорисков НБА честотата на късни ефекти е 80-95%, като 44% от преживелите имат повече от едно усложнение (средно 2 до 5), а при 20-50% то е тежко.⁷⁻⁹ Най-често се срещат необратима загуба на слух (40-63%), ендокринни усложнения (хипотиреоидизъм, хипоонадизъм с превес на овариална недостатъчност (41%), дефицит на растежен хормон), бъбречно засягане и мускулноскелетни нарушения. Рискът за сърдечносъдови и белодробни увреди е най-висок при пациенти с терапевтична интензификация.^{10, 11}

Кумулативната честота на вторични неоплазми пет години след края на лечението е 3.5% за най-голямата кохорта от пациенти с успешно лечение на НБА. Спектърът им включва карциноми на щитовидна жлеза и бъбрек, мекотъканни саркоми, левкемия, карцином на гърда и мозъчни тумори.^{6, 12}

При анамнестично установени нарушения (според локализация) последователно се провежда обективизиране на находката:

(1) за уши, нос и гърло след лечение с *cisplatin*, *ifosfamide* и аминокгликозиди: аудиометрия с чист тон, отговор на шепнене; (2) за сърце след антрациклини: при изменения в ЕКГ се провеждат последователно ехо-КГ, MUGA-скен, радионуклидна ангиография и ендомиокардна биопсия; (3) за бял дроб след алкилиращи агенти и антиметаболити: белодробна функция с дифузионен капацитет, рентгенография и артериални кръвни газове; (4) за генитоуринарни нарушения след *cisplatin* и *ifosfamide*: анализ на урина, креатининов клирънс и артериално налягане; (5) за пикочен мехур след *cyclophosphamide*, *cisplatin* и *ifosfamide*: изследване на урина, цитология на урина, екскреторна цистоуретерограма; (6) за гонади и репродуктивна функция след *cyclophosphamide*, токсичен за герминативни клетки с нерегулярни менструации, преждевременна менопауза и инфертилитет при жени или с инфертилитет и намалена продукция на тестостерон при мъже: анамнеза за фертилитет и менструации, а при по-млади пациенти – физикално изследване на сексуално съзряване за съответна възраст; при отклонения се изследват полови стероиди и ниво на гонадотропини или семенен анализ при по-големи; (6) за ендокринна функция при пациенти с лъчелечение в областта на шия (риск за намалена или свръхактивна функция на щитовидна жлеза): изследване на Т3, Т4 и ТТН, ехография на щитовидна жлеза; (7) за затлъстя-

ване, диабет и ефекти върху растежа: нисък ръст може да се установи в резултат на дефицит на растежен хормон или хипотиреоидизъм, както и при лошо развитие на скелета след лъчелечение; (8) за зъбни аномалии: могат да са страничен ефект при деца, лекувани с краниално облъчване; (9) за други дълготрайни ефекти, засягащи качеството на живот, вкл. остеопороза, сколиоза, очни проблеми (катаракта и глаукома), белодробни и имунологични усложнения; (10) за проблеми в паметта и позна-

вателната функция (дезориентация и слаба памет след химиотерапия и лъчелечение, трансплантация на стволови клетки): *chemo brain* е термин, използван при пациенти, преживели тумор, със слаба памет, лоша концентрация, забавени разсъждения и асоциативни способности; (11) за болки в кости и челюст с вкочаненост и изтръпване: при периферна невропатия могат да персистират месеци и години след лечение; (12) вторични тумори.

A

След края на терапия се препоръчва систематично проследяване при всички пациенти с невробластом.

C

При момичета преди миелоаблативна терапия се препоръчва презервация на овариална тъкан.



- *При всяко съмнение за туморна прогресия следва да се проведе биопсия и ревизия на хистологичния материал.*
- *Задължително е провеждане на аудиометрично изследване в началото, по време и в края на активното лечение, след което – редовно, като част от рутинно проследяване.*
- *Водещи методи за установяване на изменения след завършено лечение са анамнеза и подробен преглед на обективното състояние; при нарушения изследването се разширява според органната локализация.*
- *Проследяване на деца с невробластом се извършва според предварително изготвена индивидуална програма в специализирани центрове по детска онкохематология.*
- *При деца с невробластом проследяване на късни усложнения след приключване на лечение се извършва под контрол на детски онкологични центрове до 18-годишна възраст.*



В България няма нормативни документи за дългосрочно доживотно проследяване на деца с невробластом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strother DR, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: Results of Children's Oncology Group Study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1842-1848
2. Baker DL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1313-1323
3. Cole KA, et al. New strategies in refractory and recurrent neuroblastoma: translational opportunities to impact patient outcome. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2423-2428
4. Santana VM, et al. Disease control intervals in high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2008; 112: 2796-2801
5. Oeffinger KC, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancers. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572-1582
6. Laverdiere C, et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1131-1140
7. Moreno L, et al. Long-term follow-up of children with high risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1135-1140
8. Perwain T, et al. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 629-635
9. Hobbie W, et al. Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 679-683
10. Laverdiere C, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 324-332
11. Gurney JG, et al. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric* 2007; 120: e1229-1236
12. Kushner BH, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3880-3889

© Александър Йонков, Ангелина Стоянова, Боряна Аврамова, Боряна Аврамова, Боряна Аврамова, Боян Балев, Валерия Калева, Даниела Антонова, Добрин Константинов, Драган Бобев, Елица Енчева, Иван Мумджиев, Иван Щърбанов, Искра Христовова, Йордан Палашев, Красимир Минкин, Людмила Ангелова, Маргарита Каменова, Мария Спасова, Мария Спасова, Мария Цанева, Мая Йорданова, Милена Белчева, Надя Димитрова, Павел Бочев, Радка Кънева, Христина Христовова, Христо Шивачев, Цвятко Георгиев, Явор Енчев, Яна Бочева – автори, 2015

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2015

© Арт Трейсър ООД – издател, 2015

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2015

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ У ДЕЦА

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2015

ISBN 978-619-7094-15-2



9 78 6197 1094152



Bristol-Myers Squibb



Благотворителна фондация за деца
Роналд Макдоналд България
RMHC

Сканирай, за да прочетеш
на мобилното си устройство

