

Диспансерное наблюдение за пациентами с нейробластомой группы низкого риска (за исключением 4S стадии)

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Е.С. Андреев, Г.М. Муфтахова, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Денис Юрьевич Качанов clinoncology@gmail.com

В данной статье представлен протокол диспансерного наблюдения за пациентами с нейробластомой группы низкого риска. Разработка протокола наблюдения основана на опыте немецкой группы по лечению нейrogenных опухолей (протокол NB-2004) и литературных данных о прогнозе и частоте развития рецидивов у данной когорты больных. Освещены аспекты отдаленной органной токсичности для пациентов, получавших химиотерапию в виду наличия жизнеугрожающих симптомов на момент постановки диагноза и дальнейшего наблюдения. В данной статье мы не затрагиваем тему наблюдения за пациентами с 4S стадией заболевания, так как эта группа больных требует более детального обсуждения.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа низкого риска, диспансерное наблюдение, рецидив

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-101-106

Dispensary observation of patients with low-risk group of neuroblastoma (Except for stage 4S)

D. Yu. Kachanov, T. V. Shamanskaya, E. S. Andreev, G. M. Muftahova, G. A. Novichkova, S. R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

This paper presents a protocol of dispensary observation of patients with neuroblastoma of low-risk group. Development of the observation protocol is based on the experience of German group on treatment of neurogenic tumors (protocol NB-2004) and published data on the prognosis and incidence of recurrence in this cohort of patients.

Aspects of distant organ toxicity for patients receiving chemotherapy due to availability of life-threatening symptoms at diagnosis and further observation are covered. In this article we do not touch upon the subject of observation of patients with stage 4S disease, as this group of patients requires a more detailed discussion.

Key words: children, neuroblastoma, low-risk group, dispensary observation, recurrence

Введение

Нейробластома (НБ) является эмбриональной опухолью детского возраста, развивающейся из клеток нервного гребня. На долю НБ приходится 7–7,8 % всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0–14 лет [1, 2]. НБ является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет и самым частым видом ЗНО у детей первого года жизни [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,09 на 100000 детского населения [1, 2]. Медиана возраста на момент постановки диагноза равна 22 мес, при этом частота встречаемости НБ составляет 1 случай на 7000 детей в возрасте 0–4 лет [3].

НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью. Прогноз заболевания определяется не только такими хорошо известными клиническими факторами, как возраст на момент постановки диагноза и стадия заболевания, но во многом зависит от биологических особенностей опухоли [3, 4]. К важ-

ным факторам, определяющим особенности биологического поведения опухоли, в настоящее время относят гистологический тип опухоли по Международной гистологической классификации нейробластомы (International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC), индекс ДНК, амплификацию гена *MYCN*, делецию локусов 1p и 11q [3, 4].

Современные протоколы терапии на основе сочетания прогностических факторов стратифицируют пациентов с НБ на 3 группы риска: низкого, промежуточного и высокого [3, 4]. Данная стратификация имеет как важное прогностическое значение, так и определяет подходы к терапии пациентов с НБ.

В настоящее время существует несколько критериев для выделения пациентов с НБ в группу низкого риска [5, 6]. В своей работе мы опираемся на данные немецкой группы по изучению нейrogenных опухолей (протокол NB-2004), по данным которой критериями для включения пациентов с НБ в группу низкого риска являются [5]:

- стадия 1 (любой возраст, отсутствие амплификации гена *MYCN*);
- стадия 2 (любой возраст, отсутствие амплификации гена *MYCN* и аббераций 1p);
- стадия 3 (возраст 0–2 года, отсутствие амплификации гена *MYCN* и аббераций 1p);
- стадия 4S (возраст < 1 года, отсутствие амплификации гена *MYCN*).

Целью настоящей публикации является описание подходов к диспансерному наблюдению пациентов с НБ, стратифицированных в группу низкого риска. Следует отметить, что около 40 % больных НБ относятся к группе низкого риска [4]. Основными клиническими и биологическими особенностями НБ являются более благоприятное течение заболевания и высокая частота спонтанной регрессии опухоли в отсутствие неблагоприятных биологических характеристик опухоли, таких как амплификация гена *MYCN*. Высокая частота спонтанной регрессии опухоли в данной когорте пациентов подтверждена как данными популяционных скрининговых программ, проведенных в ряде стран [7], так и результатами клинических исследований [8].

Большинство пациентов с НБ низкой группы риска могут быть излечены выполнением хирургического вмешательства. В ряде случаев при наличии жизнеугрожающих симптомов возможно проведение полихимиотерапии (ПХТ). К жизнеугрожающим симптомам в данной когорте пациентов относят компрессию спинного мозга при интраспинальном распространении опухоли и симптомы, обусловленные абдоминальным компартмент-синдромом, у пациентов с массивной гепатомегалией при 4S стадии заболевания. Кроме того, показаниями к назначению ПХТ могут являться жизнеугрожающие симптомы, развившиеся на фоне наблюдения за пациентом, или прогрессирование заболевания. В рамках рекомендаций протокола NB-2004 пациентам группы низкого риска проводится ограниченное количество курсов ПХТ (от 1 до 4) по схеме № 4 с включением винкристина, циклофосфида и доксорубина. При этом протоколом предусмотрено проведение курсов терапии, минимально достаточных для индукции регрессии опухоли и контроля за жизнеугрожающими симптомами. Данные рекомендации основаны на уже упомянутой способности НБ к спонтанной и индуцированной регрессии.

Следует отметить, что выбор тактики терапии основан на опыте хирургической бригады клиники и степени приверженности врачей-онкологов цитотоксической терапии. Оперативное вмешательство должно соблюдать баланс между объемом резекции опухоли и возможным наличием постхирургических осложнений (травма магистральных сосудов, повреждение нервных сплетений, нефрэктомия и т. д.).

Проведенные исследования показали хорошие терапевтические результаты в группе пациентов низкого

риска. Так, в исследовании В. Negro et al. продемонстрирована 98 % 3-летняя общая выживаемость в группе из 340 пациентов с локализованной НБ. Из этой когорты больных только 10 (2,9 %) пациентов умерли (5/10 – в результате постхирургических осложнений, только 1/10 – от системной прогрессии заболевания); системная прогрессия в выявлена у 11 (3,2 %) больных [8].

Исследование Детской онкологической группы в США (Children's Oncology Group – COG) показало, что 5-летняя общая выживаемость 915 больных группы низкого риска после хирургического вмешательства составила 97 % [6]. Несколько худшие показатели были показаны в группе пациентов с 2В стадией НБ.

Следует отметить, что частота рецидивов или прогрессирования опухоли у пациентов группы низкого риска невысока. Так, в исследовании D. Strother et al. было показано, что из всех пациентов, наблюдавшихся после операции, прогрессия или рецидив заболевания были отмечены лишь в 11,1 % случаев [6]. При этом большинство пациентов могут быть излечены после развития того или иного неблагоприятного события.

Показано, что существуют определенные особенности развития рецидивов у пациентов группы низкого риска в зависимости от стадии заболевания. Так, у пациентов со стадией 1 НБ наиболее часто развиваются системные рецидивы, в то время как у пациентов со 2–3 стадией, как правило, рецидивы носят локальный характер [9, 10]. Показано, что медиана времени от момента постановки диагноза до развития системного рецидива составляет 13 мес (разброс 3,4–76,8 мес), медиана времени от момента постановки диагноза до развития локального рецидива равна 12,1 мес (разброс 2,7–105,7 мес) [11].

Таким образом, низкий уровень рецидивов/прогрессии среди пациентов с НБ низкой группы риска позволяет оставить их под динамическим наблюдением, избегая назначения цитотоксических препаратов, в группе больных с хорошим прогнозом и высокой отдаленной выживаемостью.

В рамках протокола NB-2004 через 3 мес от операции проводится контрольное обследование с включением проведения сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) (при МЙБГ-позитивных опухолях) и в дальнейшем пациент может быть оставлен под динамическим наблюдением.

Тактика ведения пациентов основана в первую очередь на ограничении, зачастую избыточно используемых, визуализационных методик (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), сцинтиграфии с МЙБГ), что позволит уменьшить риск нежелательных отдаленных эффектов.

В рамках диспансерного наблюдения, основанного на данных протокола NB-2004, пациенты группы наблюдения разделены на 2 подгруппы: пациенты с остаточной опухолью и пациенты без остаточной опухоли.

Схема наблюдения представлена в табл. 1 и 2. Отдельную группу составили больные, которые получили дополнительные опции терапии, помимо хирургического вмешательства, например химиотерапию (ХТ). Наблюдение за этими пациентами основано не только на контроле над опухолевым процессом, но и за возможным развитием отдаленных побочных эффектов,

учитывая хороший прогноз для этой группы больных и длительную выживаемость. Химиопрепараты и их кумулятивные дозы в рамках протокола NB-2004 представлены в табл. 3. В табл. 4 указаны наиболее часто встречающиеся отдаленные побочные эффекты, развивающиеся у пациентов, которые получили данные химиопрепараты при лечении НБ.

Таблица 1. Объем обследования и кратность проведения для пациентов с НБ группы низкого риска (без остаточной опухоли после операции) (за исключением пациентов с 4S стадией)*

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Метаболиты катехоламинов мочи (гомованилиновая кислота (ГВК), ванилилминдальная кислота (ВМК), норадrenalин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Общий анализ крови	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ))	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Онкомаркеры (нейроспецифическая енолаза (НСЕ), ферритин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости/рентгенография органов грудной клетки*	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
МРТ	1 раз в 6 мес	Только при наличии изменений при проведении УЗИ/рентгенографии	
Сцинтиграфия с МЙБГ	При наличии изменений при проведении других визуализационных методов обследования		

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

Таблица 2. Объем обследования и кратность проведения для пациентов с НБ группы низкого риска (с остаточной опухолью после операции) (за исключением пациентов с 4S стадией)*

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Метаболиты катехоламинов мочи (ГВК, ВМК, норадrenalин)	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Общий анализ крови	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня ЛДГ)	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
Онкомаркеры (НСЕ, ферритин)	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
УЗИ органов брюшной полости/рентгенография органов грудной клетки в зависимости от локализации опухоли	Каждые 6 нед	Каждые 3 мес	Каждые 6–12 мес
МРТ**	Каждые 3 мес	Каждые 12 мес	При наличии изменений при проведении УЗИ/рентгенографии
Сцинтиграфия с МЙБГ	Каждые 6 мес до нормализации, далее при наличии изменений при проведении других визуализационных методов обследования		
Консультация узких специалистов (для пациентов, получавших ХТ)	Ежегодно		

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

Таблица 3. Кумулятивные дозы химиопрепаратов в протоколе NB-2004 для пациентов группы наблюдения, получавших курсы ХТ (от 1 до 4 курсов) в виду наличия жизнеугрожающих симптомов

Цитостатические препараты	Кумулятивные дозы (мг/м ²), разброс
Винкристин	2,25–9
Циклофосфамид	2100–8400
Доксорубицин	45–180

Таблица 4. Отдаленные побочные эффекты химиотерапевтических препаратов, применяющихся в лечении НБ группы низкого риска [12]

Химиотерапевтический агент	Виды токсичности	Клинические проявления
Циклофосфамид	Нарушение репродуктивной функции	Яички: • задержка пубертата • гипогонадизм • олигоспермия • азооспермия • бесплодие Яичники: • задержка пубертата • бесплодие
	Вторичные опухоли	
Винкристин	Клинические значимые отдаленные побочные эффекты не описаны	
Доксорубицин	Кардиотоксичность	Кардиомиопатия Аритмия Фиброз перикарда Инфаркт миокарда Патология клапанов сердца Атеросклероз коронарных артерий
	Вторичные опухоли	

Отдаленные эффекты противоопухолевой терапии Кардиотоксичность

Важным является сбор анамнеза с целью выявления симптомов сердечной недостаточности, таких как повышенная утомляемость при физических нагрузках, одышка, сердцебиение, боли в груди. У детей могут превалировать не сердечные симптомы, а жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота):

– проведение электрокардиограммы (ЭКГ) перед началом диспансерного наблюдения с целью возможности дальнейшего сравнения при возникновении патологии. При наличии патологии на ЭКГ дальнейшую частоту проведения ЭКГ определяет кардиолог;

– базисным методом скрининга является проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющей выявить снижение фракции выброса. Частота проведения ЭхоКГ зависит от суммарных доз лучевой терапии (ЛТ) и кумулятивной дозы антрациклинов.

Всем больным, которые получали потенциально кардиотоксичную терапию показано соблюдение ди-

етических рекомендаций (ограничение приема поваренной соли), регулярные физические упражнения (не менее 30 мин каждый день), отказ от курения.

Репродуктивная функция

Одним из наиболее серьезных отдаленных эффектов противоопухолевого лечения является воздействие на репродуктивную систему. При этом повреждение яичников и яичек возможно как в результате ЛТ (прямого воздействия на гонады или опосредованно при облучении гипоталамо-гипофизарной области), так и ХТ. Воздействие на гонады может приводить к нарушению полового развития и бесплодию.

Мальчики

Яички как в препубертатном, так и постпубертатном периоде очень чувствительны к воздействию целого ряда препаратов, прежде всего алкилирующих агентов, а также к ЛТ. К алкилирующим агентам относятся следующие препараты: бусульфан, хлорамбуцил, тиотепа, прокарбазин, дакарбазин, темозоламид, ифосфамид, циклофосфамид, кармустин, ломутин. Необходимо подчеркнуть, что чувствительность к воздействию химиопрепаратов может варьировать у разных индивидуумов. При этом функция герминальных клеток, отвечающих за сперматогенез, нарушается при более низких дозах химиопрепаратов и ЛТ, по сравнению с функцией клеток Лейдинга, ответственных за выработку тестостерона. В основе данных различий лежит высокий пролиферативный потенциал герминальных клеток. Частота бесплодия коррелирует с большими кумулятивными дозами химиопрепаратов. Показано, что при кумулятивной дозе циклофосфамида > 7,5 г/м² у 90 % мужчин выявляется бесплодие. Уменьшенные размеры яичек (< 10 мл) в постпубертатном периоде ассоциированы с нарушением сперматогенеза. Повреждение яичек приводит к повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижению уровня сывороточного ингибина В, что может быть использовано в диагностике подобных состояний.

Диспансерное наблюдение включает ежегодный осмотр эндокринолога/андролога, в процессе которого оценивается выраженность вторичных половых признаков (по Таннеру), измерение размера яичек с использованием орхиометра Прадера. Важным является оценка роста. Данные обследования необходимо проводить до наступления половой зрелости (окончания пубертатного периода). В возрасте 14 лет всем больным из группы риска измеряются уровни ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. В дальнейшем повторное определение уровней гормонов проводится при наличии клинических симптомов задержки пубертата и недостаточности продукции тестостерона. Подросткам по их требованию с целью оценки фертильности проводится анализ спермы.

Девочки

Нарушения репродуктивной функции могут быть связаны с воздействием как непосредственно на яичники, так и на матку. Под воздействием ХТ на основе алкилирующих агентов и ЛТ происходит нарушение роста матки, повреждение яичников, ускоряется истощение пула ооцитов. При этом следует отметить, что девочки могут переносить более высокие дозы химиопрепаратов и ЛТ без нарушения фертильности по сравнению с мальчиками. Из числа химиопрепаратов высокие дозы бусульфана являются основной причиной нарушения функции яичников. Частота нарушения функции яичников зависит от лечебного протокола.

Диспансерное наблюдение включает ежегодный осмотр эндокринолога с оценкой уровня развития вторичных половых признаков по Таннеру и роста. В процессе сбора анамнеза необходимо обращать внимание на сроки начала пубертата и темпы его развития. В 13 лет производится измерение уровней ФСГ, ЛГ и эстрогенов в сыворотке крови. В дальнейшем повторное измерение гормонального статуса проводится при наличии клинических проявлений задержки полового развития, нерегулярных менструациях, первичной и вторичной аменорее или симптомах недостаточности эстрогенов. В случае выявления преждевременного полового развития показана оценка костного возраста.

Диспансерное наблюдение

1. Врачебный контроль — педиатр, детский онколог, хирург, узкие специалисты (невролог, эндокринолог, кардиолог — для пациентов, получавших курсы ХТ).

2. Объем и кратность обследования (см. табл. 1 и 2).

3. Вакцинация — разрешена в рамках Национального календаря прививок с момента постановки диагноза через 6 мес убитыми вакцинами и через 1 год живыми при наличии стойкой ремиссии.

4. Группа здоровья — все больные со ЗНО распределяются по группам диспансерного учета в соответствии с «Инструкцией по ведению учета больных злокачественными новообразованиями» № 590 от 15.11.1986 Минздрава СССР.

5. Инвалидность — всем детям, страдающим ЗНО, показано оформление инвалидности с детства.

6. Отношение к организованным коллективам (детский сад, школа) — ребенок, перенесший лечение по поводу ЗНО, может посещать организованные детские коллективы после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания терапии и при условии отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Школьникам предоставляется дополнительный выходной день. Для пациентов после трансплантации следует рассматривать возможность домашнего обучения в течение первого года после трансплантации.

7. Физические нагрузки, занятия спортом, лечебная физкультура (ЛФК) — детям после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания специфического лечения не противопоказаны занятия ЛФК с дозированными физическими нагрузками. Занятия в спортивных секциях разрешены не ранее чем через год после окончания специфического лечения, при условии наличия стойкой ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Исключение составляют дети после тяжелых оргоуносящих операций, которым показано ограничение физической нагрузки.

8. Санаторно-курортное лечение, физиотерапия — детям, перенесшим лечение по поводу ЗНО, показано проведение санаторно-курортного лечения по окончании специфического лечения при условии наличия стойкой ремиссии заболевания в специализированных санаторно-курортных учреждениях для детей со ЗНО. Противопоказано — резкая смена климата и инсоляции в течение всей жизни, проведение любых физиотерапевтических методов лечения.

9. Выбор профессии — не рекомендован выбор профессий, связанных с тяжелым физическим трудом, работой с токсическими веществами, на предприятиях с возможной лучевой нагрузкой.

10. Отношение к рождению детей — необходимо медико-генетическое консультирование.

11. Показания для снятия с диспансерного учета — все дети, перенесшие онкологическое заболевание, наблюдаются детским онкологом до перехода во взрослую сеть.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. (eds.). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
2. Spix C., Pastore G., Sankila R. et al. Neuroblastoma incidence and survival

in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):2081–91.
3. Shusterman S., George R.E. Neuroblastoma. In: Oncology of Infancy and Childhood. Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. et al (eds.). Saunders, 2009. Pp. 509–540.
4. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. Pediatr Clin North Am 2008;55(1):97–120.

5. 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):791–6.
6. Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L. 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):1842–8.

7. Woods W.G. Screening for neuroblastoma. In Book: Neuroblastoma. Cheung N.-K., Cohn S. (eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. Pp. 7–20.
 8. 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):1504–10.
 9. Garaventa A., Parodi S., De Bernardi B. et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2835–42.
 10. de Bernardi B., Mosseri V., Rubie H. et al.; SIOP Europe Neuroblastoma Group. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008;99(7):1027–33.
 11. Berthold F., Hero B., Breu H. et al. The recurrence patterns of stages I, II and III neuroblastoma: experience with 77 relapsing patients. *Ann Oncol* 1996;7(2):183–7.
- Guidelines Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group; October 2013; Available on-line: www.survivorshipguidelines.org. Access 01.02.2014.