



kinderkrebsinfo.de

www.kinderkrebsinfo.de

Нейробластома (краткая информация)

Авторское право © 2023 www.kinderkrebsinfo.de

Автор: Мария Яллурос (дипл. биолог)

Проверка и разрешение к печати: Франк Бертольд (проф., канд. мед. наук)

Последняя редакция: 05.09.2023

Перевод: Натали Карина-Вельке (канд. фил. наук)

Русский редактор: Натали Карина-Вельке (канд. фил. наук)

в университетской клинике





Оглавление

| | |
|--|----|
| 1. Что такое нейробластома? | 3 |
| 2. Как часто у детей встречается нейробластома ? | 3 |
| 3. Почему дети заболевают нейробластомой? | 4 |
| 4. Какие бывают симптомы болезни? | 4 |
| 5. Как ставят диагноз нейробластомы? | 6 |
| 5.1. Какая лабораторная диагностика необходима? | 6 |
| 5.2. Какая визуальная диагностика необходима, чтобы найти опухоль? | 6 |
| 5.3. Какая диагностика необходима, чтобы найти метастазы? | 7 |
| 5.4. Анализы образцов ткани (биопсия) | 7 |
| 5.5. Какие анализы и исследования делают до начала лечения? | 8 |
| 6. Как составляют план лечения? | 8 |
| 6.1. На какие стадии делят нейробластому? Классификация | 9 |
| 7. Как может протекать болезнь? | 11 |
| 8. Как лечат нейробластому? | 12 |
| 8.1. Какие виды лечения применяются | 13 |
| 8.2. Как проходит лечение | 14 |
| 8.2.1. Лечение в группе низкого риска (пациенты группы наблюдения) | 14 |
| 8.2.2. Лечение в группе среднего риска | 15 |
| 8.2.3. Лечение в группе высокого риска | 16 |
| 9. По каким протоколам лечат детей? | 17 |
| 9.1. Лечебный регистр NB 2016 | 17 |
| 10. Какие шансы вылечиться от нейробластомы? | 18 |
| Список литературы | 19 |
| Глоссарий | 21 |



Нейробластома (краткая информация)

1. Что такое нейробластома?

Нейробластома – это злокачественная *солидная опухоль*. Она вырастает из мутировавших незрелых клеток [*клетка*] симпатической нервной системы. Наша *симпатическая нервная система* является одной из частей автономной (вегетативной) нервной системы [*автономная нервная система*].

Нейробластома может появиться везде, где есть ткани симпатической нервной системы. Чаще всего она вырастает в мозговом слое надпочечников [*мозговое вещество надпочечников*] (почти 50% всех случаев) и в области нервных сплетений по обеим сторонам от позвоночника, в так называемом симпатическом стволе [*симпатический ствол*]. Если нейробластома вырастает в симпатическом стволе, то опухоль может расти на любом участке вдоль всего позвоночника, то есть в области живота, таза, груди и шеи. Чаще всего опухоль появляется в области живота (примерно в 75 % всех случаев), примерно одна пятая часть нейробластом вырастает в области груди и шеи.

Некоторые нейробластомы остаются в том месте, где они появились, а другие начинают расти через ближайшие *лимфатические узлы*. Примерно у половины детей в момент постановки диагноза врачи находят *метастазы* в костном мозге [*костный мозг*], в костях, в отдалённых лимфатических узлах или в печени. Реже раковые клетки могут попасть в *головной мозг*, в лёгкие или в кожу. У тех нейробластом, у которых биологический механизм роста считается благоприятным, есть своя особенность: они могут спонтанно исчезнуть (*см. также раздел "Как протекает болезнь?"*).

2. Как часто у детей встречается нейробластома ?

Из всех видов рака у детей и подростков нейробластомы составляют около 7 %. После опухолей головного мозга [*опухоль ЦНС*] это самый распространённый вид солидных опухолей. В Германии по данным детского ракового регистра (Deutsches Kinderkrebsregister, работает в г. Майнц) нейробластомой ежегодно заболевает около 120 детей и подростков в возрасте до 15 лет (новые случаи). Иными словами по статистике из 100.000 детей младше 15 лет ежегодно заболевает один ребёнок.

Так как нейробластома – это опухоль эмбриональная [*эмбриональный*], то в основном она появляется в раннем детстве. Возраст 90% заболевших детей младше 6 лет. Чаще всего опухоль вырастает у новорожденных (примерно 46%) и у младенцев в первый год жизни ребёнка. Мальчики болеют немного чаще, чем девочки (соотношение 1,3 : 1). Но



нейробластома также может появиться у более старших детей и подростков. Встречались даже такие крайне редкие случаи, когда нейробластомой заболел взрослый.

3. Почему дети заболевают нейробластомой?

Причины появления нейробластомы пока ещё в большей степени остаются невыясненными. Известно, что ребёнок заболевает, когда происходит злокачественное изменение незрелых клеток симпатической нервной системы. Специалисты предполагают, что отклонение от нормального развития (т.е. патологическое развитие) этих пока не созревших (эмбриональных) нервных клеток [*нервные клетки*] начинается ещё до рождения ребёнка. И этот процесс может запуститься, когда начинают меняться *хромосомы* и/или начинаются изменения в *генах* [*мутация*].

Специалисты обнаружили разные генетические [*генетический*] изменения в клетках нейробластомы. Но эти изменения очень гетерогенны (т.е. разнородны, они неодинаковые). Это значит, что пока невозможно выделить какое-то специфическое изменение генетического материала, которое бы всегда было видно у всех заболевших детей. Специалисты предполагают, что нейробластома появляется после целого каскада разных генетических и эпигенетических [*эпигенетический*] изменений. Актуальные научные данные говорят о том, что у большинства детей болезнь не является наследственной (в прямом значении этого слова).

Однако также встречаются семьи, в которых несколько поколений часто заболевали нейробластомой или аналогичным видом злокачественной опухоли. По статистике это примерно от одного до двух процентов из всех заболевших. Нередко у них также бывает не только нейробластома как *первичная опухоль*, а несколько опухолей. Также нейробластома может сочетаться с генетической предрасположенностью, то есть у ребёнка есть так называемый *синдром, предрасполагающий к появлению злокачественной опухоли*. Сюда относятся определённые генетические синдромы, то есть болезни, у которых есть наследственная предрасположенность к появлению рака. К синдромам, предрасполагающим к появлению злокачественной опухоли, которые могут влиять на появление нейробластомы, относятся, например, *болезнь Гиршпрунга* и *синдром Ундины* (врождённый синдром центральной гиповентиляции).

Но у большинства детей болезнь появляется всё-таки из-за спонтанной мутации или из-за других геномных [*геномный*] изменений в наследственном материале соматических клеток (т.е. клеток организма, не половых клеток). На сегодняшний день учёные не нашли доказательств, что внешнее влияние – окружающая среда, нагрузки, связанные с работой родителей ребёнка, приём каких-либо медикаментов, курение и употребление алкоголя во время беременности – может стать причиной болезни.

4. Какие бывают симптомы болезни?

У многих детей с нейробластомой вообще нет никаких *симптомов*. Опухоль у них находят случайно, например, при обычном осмотре у детского врача, или во время *рентгеновского* исследования или *УЗИ* (*ультразвуковое* исследование), которые были назначены по другой



причине. Как правило, дети начинают жаловаться тогда, когда опухоль уже успела сильно вырасти, дала метастазы или мешает работе соседних органов.

Симптомы у этой болезни очень разнообразны. Это зависит от того, в каком именно месте находится опухоль или *метастазы*. Первым симптомом может быть сама опухоль или метастазы, которые можно прощупать. У некоторых детей обращает на себя внимание вздутый живот или припухлость на шее. Если опухоль выросла в надпочечниках или в брюшной полости, то могут появиться такие неспецифические симптомы как боль в животе, запор, ощущение тяжести в животе или понос. Если опухоль сдавливает мочеточник, то у ребёнка может появиться застой мочи. Если нейробластома выросла в области грудной клетки, она может сдавливать лёгкое и из-за этого появляются кашель, воспаление лёгких или одышка. Те опухоли, которые вырастают рядом с позвоночником (опухоль симпатического ствола [*симпатический ствол*]), могут прорасти в позвоночный канал. Поэтому у ребёнка могут появиться такие неврологические симптомы как невралгия, проблемы с опорожнением мочевого пузыря или кишечника, возможны даже частичные параличи.

В редких случаях из-за гормонов, которые выбрасывают клетки опухоли, у ребёнка начинается гипертония или постоянные поносы. Если нейробластома выросла в области шеи или в верхней части груди, то может появиться так называемый *синдром Горнера*. Тогда глазное яблоко западает и зрачок с одной стороны уменьшен, а веко свисает (опущено). Другими изменениями в области глаз могут быть *экхимоз века* (в быту их могут называть синяками на веках) и иногда на поздней стадии болезни появляются гематомы вокруг глаз (так называемый симптом "очков", т.е. кровоизлияние или гематома в виде очков). Очень редко болезнь протекает в форме, когда у ребёнка параллельно появляется *синдром опсоклонус-миоклонус-атаксии* (синдром "танцующих глаз", т.е. беспорядочное, произвольное движение глазных яблок и конечностей).

Если есть метастазы в костях - в основном, они появляются в длинных трубчатых костях рук и ног, а также в костях черепа и глазниц - то кости начинают болеть. У некоторых детей эти боли в костях можно заметить по прихрамывающей походке. Если *костный мозг* заполнен метастазами, то у заболевшего может появиться *анемия*, *тромбоцитопения* (т.е. дефицит тромбоцитов), а также *лейкопения* (т.е. дефицит лейкоцитов). Ребёнок начинает часто болеть, у него появляется склонность к кровотечениям.

Общие симптомы, которые могут говорить о нейробластоме (часто на поздней стадии):

- утомляемость, вялость, упадок сил, слабость, бледность
- постоянная повышенная температура без видимой причины, потливость
- узлы или припухлости на животе или на шее; увеличенные лимфатические узлы
- вздутый большой живот
- запоры или поносы, коликообразные боли в животе
- потеря аппетита, тошнота, рвота и, как следствие, потеря веса
- боли в костях

Полезно знать: если у ребёнка есть один или несколько из этих симптомов, очень редко это указывает на то, что ребёнок заболел нейробластомой. Многие из этих симптомов также могут появляться из-за сравнительно безопасных болезней. Тем не менее мы рекомендуем как можно скорее обратиться к врачу, чтобы выяснить их точную причину.

5. Как ставят диагноз нейробластомы?

Если история болезни ребёнка (*анамнез*) и результаты наружного осмотра [*наружный осмотр*] вызывают у педиатра подозрение на нейробластому, то врач направляет ребёнка в клинику, в которой есть специализация по этой форме рака (клиника детской онкологии). Потому что, если подозревают нейробластому, то необходимо провести разные анализы и исследования. Во-первых, для того, чтобы подтвердить предполагаемый диагноз. Во-вторых, если диагноз подтверждается, специалисты должны выяснить, какой конкретный тип нейробластомы у ребёнка и насколько болезнь успела распространиться по организму. Только ответив на эти вопросы, можно оптимально спланировать тактику лечения и давать *прогноз* болезни.

5.1. Какая лабораторная диагностика необходима?

Специалисты проводят новый тщательный анамнез болезни и наружный осмотр, а также параллельно начинают лабораторные исследования для постановки диагноза. У большинства детей с нейробластомой в анализе крови или мочи [*моча*] находят повышенный уровень определённых веществ, которые называются *опухолевые маркеры*. По ним ориентируются не только, когда ставят диагноз болезни. Но когда начинают лечение, то, в основном, по ним контролируют его эффективность. Важными опухолевыми маркерами у нейробластомы являются определённые *катехоламины* или продукты их распада (дофамин, ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота), а также *нейроспецифическая энлаза* (у специалистов принято её сокращать как "NSE").

5.2. Какая визуальная диагностика необходима, чтобы найти опухоль?

Для того, чтобы уточнить и подтвердить диагноз нейробластомы, а также исключить другие формы рака (например, такие как *опухоль Вилмса*, *феохромоцитомы*), нужны дополнительные исследования. Сюда относится *диагностическая визуализация*. У большинства нейробластом с помощью УЗИ (*ультразвуковое исследование*), например, можно отчётливо визуализировать (т.е. показать на снимках) размер опухоли и место, где она выросла. Если у ребёнка есть поражённые лимфоузлы (то есть раковые клетки уже успели попасть в лимфатические узлы) в области шеи, или в области живота и таза, то их также можно увидеть с помощью УЗИ. С помощью *рентгеновских снимков* проверяют, являются ли лёгкие и полость грудной клетки чистыми от опухоли.

Чтобы найти мельчайшие по размерам опухоли и оценить, в какой степени они могли повлиять на ближайшие анатомические структуры (например, соседние органы, кровеносные

сосуды, нервы), детям делают МРТ (*магнитно-резонансная томография*), иногда с контрастным веществом, иногда без него [*контрастное вещество*]. В некоторых случаях вместо МРТ делают КТ (*компьютерная томография*). Но снимки МРТ специалисты принципиально предпочитают снимкам КТ, так как исследование МРТ, в отличие от КТ, работает с магнитными полями и поэтому не даёт дополнительной лучевой нагрузки [*лучевая нагрузка*] на организм ребёнка.

5.3. Какая диагностика необходима, чтобы найти метастазы?

Для того, чтобы найти возможные *метастазы*, или наоборот, чтобы убедиться, что в организме нет метастазов, а также чтобы сделать дополнительную диагностику первичной опухоли [*первичная опухоль*], специалисты сканируют всё тело и делают снимки сцинтиграммы. Такой новый метод визуализации называется *сцинтиграфия с MIBG*, когда ребёнку вводят меченый слаборадиоактивный йод 123-I (а именно метайодбензилгуанидин, у специалистов принято его сокращение MIBG или МЙБГ). Если результаты отрицательные, т.е. на снимках метастазы не обнаружены, врачи в качестве альтернативы могут прибегнуть к другим методам визуализации с введением радиоактивного маркера. Например ребёнку делают сканирование всего организма с помощью ПЭТ [*позитронно-эмиссионная томография*] с введением слаборадиоактивной глюкозы (а именно 18F-фтордезоксиглюкоза, у специалистов её принято сокращать ФДГ). Оба варианта сканирования всего организма могут комбинироваться с КТ или с МРТ.

Если в костном мозге раковых клеток очень мало, то их невозможно увидеть на снимках сцинтиграммах. Поэтому у всех детей берут на анализ *костный мозг*. Костный мозг берут с четырёх разных точек с помощью таких процедур как *пункция костного мозга* или *трепанобиопсия*. Для их проведения дети, как правило, получают наркоз короткого действия. Затем специалисты исследуют костный мозг под *микроскопом* и проверяют, есть ли в нём опухолевые клетки. Тем детям, у кого нашли метастазы, также делают МРТ головного мозга, чтобы быть уверенными, что раковые клетки не успели туда попасть. Если у ребёнка распространённая (поздняя) стадия болезни, то ему также могут делать МРТ всего тела, чтобы в том числе проверить, есть ли метастазы в костях.

5.4. Анализы образцов ткани (биопсия)

Окончательный диагноз (врачи в этом случае говорят об окончательной верификации диагноза) принципиально ставят только после того, как сделали гистологический анализ ткани опухоли. Материал для анализа берут, как правило, во время операции [*операция*]. По результатам молекулярно-генетического анализа [*молекулярная генетика*] биоптата (т.е. взятой на пробы ткани) специалисты дают заключение, насколько злокачественной является нейробластома. Определённые изменения (*мутация*) в ДНК опухоли, как, например, *амплификация гена MYCN* (т.е. увеличивается количество копий этого гена) или *делеция хромосомы 1p* (т.е. теряется участок этой хромосомы), а также характерная картина разных генов (специалисты говорят о неблагоприятном профиле генной экспрессии) ухудшают



прогноз болезни (врачи говорят о неблагоприятном прогнозе). Если нет изменений в ДНК опухоли или других мутаций, то специалисты считают прогноз более благоприятным.

Несколько лет назад учёные нашли дополнительные генные поломки в клетках нейробластомы (такие, например, как изменения в гене ALK [ген ALK], или так называемая активация теломеразы). Если у ребёнка происходит рецидив болезни и эти мутации были найдены в клетках опухоли, то они также могут частично учитываться в индивидуализированной стратегии лечения (молекулярная таргетная терапия).

5.5. Какие анализы и исследования делают до начала лечения?

В зависимости от того, какой вид лечения планируется, до его начала специалисты могут сделать дополнительные анализы и исследования, чтобы проверить, как работают те или иные органы. В этот комплекс подготовительной диагностики входят *электрокардиограмма* – ЭКГ и *эхокардиограмма* – ЭхоКГ. С их помощью проверяют, как работает сердце (особенно перед курсами химиотерапии). Также проверяют слух (*аудиометрия*) и с помощью УЗИ смотрят, как работают почки. Или же делают *рентген* кистей рук, т.к. по рентгеновским снимкам можно оценить, как ребёнок растёт. Если во время лечения происходят какие-то изменения, то с помощью этих исходных данных специалисты могут лучше оценить ситуацию и сделать необходимые корректировки.

Полезно знать: не все из названных нами исследований надо обязательно делать каждому ребёнку. Бывает, что могут потребоваться другие исследования, которые мы здесь не называли. Лучше всего уточнить у лечащего врача или у специалистов, которые ведут Вашего ребёнка, какая именно диагностика запланирована и почему она необходима для Вашей конкретной ситуации.

6. Как составляют план лечения?

После окончательного диагноза составляют план лечения. Чтобы составить максимально индивидуализированную программу лечения, специально подобранную для конкретного пациента, и оценить возможные риски рецидива болезни (риск-адаптированная терапия), команда лечащих врачей должна учитывать определённые факторы. Эти факторы влияют на *прогноз* болезни у конкретного ребёнка (так называемые *прогностические факторы* или факторы риска).

Особенно важно здесь определить стадию болезни. Специалисты оценивают стадию болезни по тому, насколько опухоль успела распространиться по организму на момент постановки диагноза и насколько возможно было её удалить во время операции (*таблицу с описанием стадий болезни см. ниже*). Другими важными прогностическими факторами являются возраст ребёнка, результаты гистологического анализа и особенно результаты молекулярно-генетического анализа (*молекулярно-генетический* профиль опухоли). По этим данным можно оценить вероятность того, как опухоль растёт и даёт *метастазы* (см. раздел "Как ставят диагноз нейробластомы?"). Все эти факторы учитываются



при составлении плана лечения, чтобы в каждом конкретном случае выбрать наиболее адекватную терапию и получить максимально эффективный результат лечения.

6.1. На какие стадии делят нейробластома? Классификация

Шансы вылечиться от болезни, как правило, зависят от того, насколько опухоль успела вырасти и распространиться по организму. Поэтому для специалистов это важный критерий, когда они выбирают наиболее оптимальную стратегию лечения. Когда определяют стадию нейробластомы, то смотрят на размер самой опухоли, проверяют, смогли ли раковые клетки попасть в *лимфатические узлы* (в этом случае врачи говорят о вовлечённости лимфатических узлов), и есть ли у ребёнка *метастазы*. Другие критерии, которые являются важными для определения стадии болезни, зависят от того, какую классификацию используют врачи. На сегодняшний день параллельно работают две системы классификации.

- **Классификация INSS:** это международная система оценки стадии при нейробластоме (сокращение INSS от англ. International Neuroblastoma Staging System). По этой традиционной международной системе, которая долгое время была общепринятой в Германии, для определения стадии болезни также дополнительно учитывается ещё один фактор. А именно, в каком объёме была сделана операция. Иными словами, точно сказать по системе INSS, какая именно стадия нейробластомы у ребёнка, можно только после операции (поэтому у специалистов принято называть её *постхирургической системой* оценки стадии).
- **Классификация INRG:** хотя специалисты ещё учитывают в работе классификацию INSS, но во всём мире признанной считается в настоящий момент международная система оценки стадии нейробластомы по группам риска INRG (сокращение INRG от англ. *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*). По классификации INRG врачи уже до операции выставляют стадию болезни по определённым факторам риска, которые видны на этапе диагностической визуализации (на снимках КТ или МРТ). Это хирургические факторы риска, которые оценивают при визуализации. У специалистов принято их называть *IDRF* (сокращение от англ. *Image Defined Risk Factor*), или визуализационные факторы риска, или факторы хирургического риска при визуализации. Например, если опухоль окружает магистральные сосуды и тесно к ним прилегает, то это является фактором риска IDRF (визуализационным фактором риска). Кроме предполагаемой операбельности опухоли при определении стадии болезни по классификации INRG оценивают возраст пациента и молекулярный профиль нейробластомы, а также её гистологический профиль.

Далее мы параллельно даём обе системы оценки стадий болезни. В классификации INSS нейробластома делятся на стадии с 1 по 3 (это локализованные опухоли, то есть опухоль внутри одной анатомической зоны), стадия 4 (опухоль с метастазами) и стадия 4S (нейробластома с метастазами у младенцев в грудном возрасте). В классификации INRG нейробластома делятся на стадии L1 и L2 (это локализованные опухоли, между собой



отличаются в зависимости от того, есть ли факторы риска IDRF, или их нет) и на поздние стадии M и MS (опухоль с метастазами) (см. таблицу ниже).

Стадии нейробластомы по классификации INSS и по классификации INRG

| Стадия болезни по классификации INSS | Описание стадии | Стадия болезни по классификации INRG | Описание стадии |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Стадия 1 | Полностью удалённая опухоль | L1 | Локализованная опухоль без факторов риска IDRF (т.е. без факторов хирургического риска при визуализации). Опухоль находится в одной анатомической зоне |
| Стадия 2a | Не полностью удалённая опухоль Опухоль растёт только с одной стороны от позвоночного столба В ближайших лимфоузлах раковых клеток нет | | |
| Стадия 2b | Полностью или не полностью удалённая опухоль Опухоль растёт только с одной стороны от позвоночного столба В соседних лимфоузлах на той же стороне тела, где выросла опухоль, есть раковые клетки | L2 | Локализованная опухоль с одним или с несколькими факторами риска IDRF (т.е. с фактором/ факторами хирургического риска при визуализации) |
| Стадия 3 | Не полностью удалённая опухоль, которая перешла срединную линию (т.е. на другую сторону от позвоночного столба), или раковые клетки есть в лимфоузлах на противоположной стороне | | |



| Стадия болезни по классификации INSS | Описание стадии | Стадия болезни по классификации INRG | Описание стадии |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Стадия 4 | Любая опухоль, у которой есть отдалённые метастазы (например, метастазы в костный мозг, в кости, в печень, в кожу, в отдалённые лимфоузлы и в другие органы) | M | Есть отдалённые метастазы (это не касается стадии MS) |
| Стадия 4S | Только у детей грудничкового возраста (по новым критериям граница возраста - дети до 18 месяцев) Метастазы есть только в коже, в печени и/или в минимальном количестве в костном мозге | MS | Опухоль с метастазами в кожу, печень и костный мозг у детей в возрасте до 18 месяцев. |

За исключением стадии 4S и соответственно стадии MS, чем меньше степень распространения нейробластомы, тем более благоприятным считается прогноз болезни (к поздним стадиям относятся, например, стадии 3 и 4). Дети, у которых шансы вылечиться от нейробластомы менее благоприятные, как правило, получают более интенсивное лечение (см. раздел „Как проходит лечение“).

7. Как может протекать болезнь?

Вариантов, как болезнь может протекать, много. В каждом конкретном случае это зависит прежде всего от того, как именно опухоль растёт и прогрессирует, и насколько болезнь успела распространиться по организму на момент постановки диагноза. Так, например, бывает, что специалисты подтверждают диагноз нейробластомы в тот момент, когда опухоль ещё не вышла за границы того места в организме, в котором она появилась. Но бывает и так, что в тот момент, когда специалисты подтверждают диагноз нейробластомы, опухоль уже успела распространиться на соседние ткани и лимфатические узлы, или раковые клетки попали даже в более отдалённые органы (см. выше раздел „На какие стадии делят нейробластому?“). Бывают нейробластомы с благоприятным биологическим и клиническим профилем. Тогда они спонтанно созревают до доброкачественной опухоли (так называемая *дифференцировка*), или они спонтанно исчезают (в этом случае специалисты говорят о спонтанной регрессии).

Опухоль растёт и даёт метастазы

Особенно у детей старше 18 месяцев нейробластома может очень быстро расти и беспрепятственно расходиться по всему организму. Чаще всего раковые клетки расходятся через кровеносную систему, иногда через лимфатическую систему [*лимфатическая система*]. В организме появляются метастазы, в основном это *костный мозг* (у 90% заболевших), кости (60%), отдалённые *лимфатические узлы* (20%) и печень (17%), реже - головной мозг (9%), кожа (2%) и лёгкие (1%). Во всех этих случаях это 4 стадия болезни или по другой классификации - стадия М.

Опухоль дозревает (дифференцировка)

Некоторые нейробластомы могут дозревать (либо спонтанно, либо после химиотерапии [*химиотерапия*]) и в них появляются части с менее злокачественными клетками. Этот процесс называют созреванием опухоли (*дифференцировка*). И такие дозревающие опухоли называются "ганглионейробластомы". И хотя в них всё ещё есть злокачественные клетки, они растут намного медленнее, чем чисто злокачественные нейробластомы. Иногда специалисты видят такое спонтанное дозревание опухоли у детей старше одного года. Полностью созревшие опухоли, они называются ганглионевромы, врачи находят чаще всего у детей старше четырёх лет или у взрослых.

Опухоль исчезает (спонтанная регрессия)

Многие нейробластомы спонтанно исчезают сами по себе (регрессия опухоли). Раковые клетки сами начинают погибать благодаря механизму „запрограммированной клеточной смерти“. В медицине он называется *апоптоз*.

Спонтанную регрессию опухоли специалисты видят практически регулярно у нейробластом, которые появляются у грудничков и детей раннего возраста. Эти опухоли относятся к стадии 4S (или соответственно к стадии MS по другой классификации). Часто нейробластому находят тогда, когда опухоль дала *метастазы* в печень и из-за большого их количества сама печень стала больше. Сначала эти метастазы могут расти очень быстро. Они начинают сдавливать органы в брюшной полости и лёгкие, их количество может стать опасным для жизни ребёнка. Но потом они могут сами спонтанно разрушаться, или они уходят после химиотерапии с низкими дозами. Спонтанная регрессия опухоли бывает не только у младенцев на стадии 4S (или соответственно MS), но и у детей старшего возраста с локализованной нейробластомой на стадиях от 1 до 3 (или соответственно на стадиях L1 и L2).

Информация по стадиям нейробластомы в разделе "Как составляют план лечения?" (*см. выше*)

8. Как лечат нейробластому?

Детей с нейробластомой должны лечить только врачи из детских клиник со специализацией по детской онкологии. Именно там работают высококвалифицированные специалисты (врачи, медсёстры) со специализацией по детской онкологии, которые владеют



современными программами терапии. Также в таких больницах врачи разного профиля входят в разные рабочие группы. Все врачи постоянно находятся в тесном контакте, они вместе обсуждают и ведут своих пациентов и составляют планы лечения. Все программы терапии регулярно совершенствуются.

Цель любой программы терапии – вылечить ребёнка в максимально щадящем режиме и одновременно максимально (насколько возможно) снизить риски возможных побочных осложнений во время лечения и отдалённых последствий после его завершения.

8.1. Какие виды лечения применяются

Как именно будут лечить ребёнка с нейробластомой, зависит от индивидуальной ситуации с его болезнью и оценки специалистов, насколько велик риск рецидива. Некоторым детям для лечения достаточно только операция, которую делают, чтобы удалить опухоль, или чтобы взять её пробу на биопсию. У других необходимо комбинировать разные методы, чтобы шансы вылечиться от болезни стали выше.

Лечение, о котором мы рассказываем ниже, является сегодня стандартом в Германии. К исследовательским клиническим протоколам специалисты постоянно тестируют новые подходы в лечении. Поэтому в определённых ситуациях лечение у некоторых детей может отходить от этого стандарта.

Методы лечения, которые специалисты применяют в лечении нейробластомы, это - **операция, химиотерапия и лучевая терапия**. Дети с очень высокой вероятностью рецидива дополнительно получают **высокодозную химиотерапию**, и сразу после неё делают **аутологичную трансплантацию костного мозга**, а также **иммунотерапию антителами**. Другими дополнительными видами лечения у этих пациентов могут быть **МИБГ-терапия** (она также называется **МIBG-терапия**), это лечение радиофармпрепаратом (т.е. фармацевтическим препаратом с радиоактивным изотопом) метилдбензингуанидин, и **дифференцировочная терапия ретиноевой кислотой**.

Операцию [*операция*] делают, чтобы удалить опухоль и/или взять пробу ткани для гистологического исследования. Когда делают химиотерапию [*химиотерапия*], то дети получают препараты, которые блокируют рост клеток (цитостатики), и таким образом химиотерапия помогает уничтожать клетки нейробластомы. Обычно врачи работают с комбинациями из разных *цитостатиков*, в которых каждый препарат по-своему воздействует на раковые клетки (специалисты говорят о полихимиотерапии), и в результате добиваются максимальной эффективности против злокачественных клеток. Ещё более интенсивным видом лечения является *высокодозная химиотерапия*. Этот метод позволяет разрушать не только сами раковые клетки, но и кроветворную систему в костном мозге. Поэтому сразу после высокодозной химиотерапии ребёнку как бы "заменяют" костный мозг, то есть ему трансплантируют (пересаживают) его же собственные здоровые *гемопоэтические стволовые клетки* (трансплантация костного мозга). Некоторым детям нужна *лучевая терапия*: высокоэнергетические электромагнитные [*электромагнитный*]



лучи подаются через кожу на участок с опухолью (чрескожная лучевая терапия). Такое облучение разрушает ДНК раковых клеток и они начинают погибать.

Какой из названных методов специалисты будут рассматривать в качестве наиболее подходящего для эффективного лечения и в какой комбинации, зависит в первую очередь от того, насколько опухоль распространилась по организму и можно ли её удалить (*операбельность*), как именно растёт нейробластома и сколько лет ребёнку. Чем более поздняя стадия болезни и чем выше риск агрессивного роста опухоли, или же если после завершённого лечения болезнь вернулась и у ребёнка рецидив, тем более комплексным и более интенсивным будет в итоге лечение.

Так как само лечение нейробластомы может давать побочные осложнения, то дети во время лечения получают дополнительную поддержку, дополнительные медицинские меры, которые называются *сопроводительная терапия*. Сопроводительная терапия помогает предотвратить осложнения, либо пролечить их, если они появились. Здесь можно получить более подробную информацию о [сопроводительной терапии](#), а также познакомиться с [другими методами лечения](#).

8.2. Как проходит лечение

Каждого ребёнка ещё до начала лечения включают в определённую группу риска или терапевтическую группу. Последние рекомендации по лечению нейробластомы выделяют три терапевтические группы: группа низкого риска, группа среднего риска и группа высокого риска. Для каждой из этих групп разработан свой план лечения. Поэтому каждый заболевший ребёнок лечится по индивидуально подобранному плану с учётом группы риска.

8.2.1. Лечение в группе низкого риска (пациенты группы наблюдения)

В группу низкого риска (группа наблюдения) включают детей, у которых опухоль локализована и/или они по возрасту не подвергаются опасности из-за выжидательной стратегии терапии. Для того, чтобы ребёнка включили в эту группу риска, принципиальным является отсутствие у него неблагоприятных молекулярно-генетических особенностей [*молекулярно-генетический*] опухоли (например, *амплификация гена MYCN* и в определённых стадиях болезни *делеция* хромосомы 1p). Поэтому к группе наблюдения относятся пациенты со следующими вариантами болезни (стадии по классификации INSS):

- Стадия 1, нет амплификации гена MYCN
- Стадия 2, возраст 0-21, нет ни амплификации гена MYCN, ни делеции хромосомы 1p
- Стадия 3, возраст 0-2, нет ни амплификации гена MYCN, ни делеции хромосомы 1p
- Стадия 4S, возраст 0-1, нет ни амплификации гена MYCN, ни делеции хромосомы 1p

Как идёт лечение: у детей с нейробластомой из группы низкого риска всё лечение, как правило, ограничивается одной операцией. Её делают, чтобы удалить опухоль. Так как



очень часто происходит спонтанная регрессия опухоли, то операция необходима, только чтобы взять для анализа пробу опухолевой ткани (*биопсия*). Если общее самочувствие ребёнка хорошее, то химиотерапию и лучевую терапию не делают. Но дети на всё время лечения продолжают находиться под тщательным наблюдением (врачи регулярно выполняют клинические обследования, *ультразвуковое* исследование, МРТ (*магнитно-резонансная* томография), проверяют *опухолевые маркеры*). В первый год ребёнок должен приходить на контроль минимум один раз в шесть недель. Со второго года по пятый на контроль нужно приходить как минимум один раз в три месяца. После этого на контроль приходят либо раз в полгода, либо раз в год. Какие именно контрольные исследования будут делать врачи, зависит от того, есть ли у ребёнка остаточная опухоль и насколько хорошо её можно рассмотреть на УЗИ.

Если в первые 12 месяцев после операции или до того, как ребёнку исполнилось 2 года, остаточная опухоль снова начинает расти и/или у ребёнка появляются симптомы, которые необходимо пролечить (к таким симптомам относятся, например, тяжёлое общее состояние ребёнка, проблемы с питанием, потеря веса, высокое давление, нарушение оттока мочи), то обычно дети получают химиотерапию [*химиотерапия*] в небольших дозах, чтобы запустить регрессию (т.е. исчезновение) опухоли. Такой же тактики придерживаются, если после того, как опухоль удалили, болезнь возвращается (рецидив). Лечение состоит из 4 курсов химиотерапии из комбинации *цитостатиков* доксорубицин, винкристин и циклофосфамид. В качестве альтернативы могут также использоваться карбоплатин и этопозид. Как только опухоль перестаёт расти, то химиотерапию заканчивают. Бывает, что некоторым детям также надо сделать повторную операцию, чтобы убрать опухоль, или чтобы облегчить и уменьшить симптомы, которые даёт опухоль. Например, детям со стадией болезни 4S делают операцию, чтобы убрать жизнеугрожающие симптомы. Потому что у них до того, как нейробластома исчезнет сама по себе, она сначала ещё может сильно расти.

8.2.2. Лечение в группе среднего риска

В группу пациентов среднего риска включают детей на поздних стадиях болезни и/или более старшего возраста, а также если есть определённые неблагоприятные молекулярно-генетические [*молекулярно-генетический*] особенности опухоли (делеция хромосомы 1p). Поэтому к группе среднего риска относятся пациенты со следующими вариантами болезни (стадии по классификации INSS):

- Стадия 2, возраст 0-21, есть изменение хромосомы 1p, но нет амплификации гена MYCN
- Стадия 3, возраст 2-21, нет ни амплификации гена MYCN, ни делеции хромосомы 1p
- Стадия 4, возраст ребёнка до 1 года, нет амплификации гена MYCN

Как идёт лечение: лечение состоит из операции [*операция*], или, если это невозможно, врачи делают биопсию [*биопсия*] опухоли. Потом ребёнок получает химиотерапию [*химиотерапия*]. Курсы химиотерапии состоят из шести блоков интенсивной химиотерапии (специалисты говорят в этом случае об индукционной химиотерапии) и четырёх блоков менее интенсивной химиотерапии (в этом случае специалисты говорят о поддерживающей химиотерапии).



Если до начала химиотерапии ребёнку делали только биопсию, а не операцию, то врачи стремятся прооперировать опухоль после первых блоков индукционной химиотерапии. Так как нейробластома уменьшается под воздействием химиопрепаратов, то становится легче провести операцию.

Блоки индукционной химиотерапии состоят из комбинаций цитостатиков, которые чередуются в рамках стандартного лечебного плана. Это доксорубицин, винкристин и циклофосфамид, или соответственно другая комбинация - карбоплатин, этопозид и виндезин. Препараты вводятся в форме многочасовых или многодневных инфузий [инфузия]. В поддерживающей химиотерапии используется препарат циклофосфамид. Его обычно дают детям в форме таблеток.

Если после этапа интенсивной химиотерапии врачи ещё находят опухоль, в которой есть метаболическая активность, то детям старше 18 месяцев на эту остаточную опухоль делают [облучение]. Доза облучения составляет от 36 до 40 грэй. Лучевая терапия проходит параллельно с этапом поддерживающей химиотерапии. Также возможны ситуации, когда после химиотерапии та опухоль, которая была в организме до её начала (например, если в начале ребёнку делали только биопсию), настолько уменьшается в размерах, что её можно полностью удалить хирургическим путём. Операцию делают либо ещё на этапе интенсивной химиотерапии, либо после её окончания. Общее время лечения составляет около года.

8.2.3. Лечение в группе высокого риска

В группу пациентов высокого риска включают всех детей на любой стадии - 1, 2, 3 или 4S - , у которых в опухоли есть *амплификация гена MYCN*, а также всех детей на стадии 4, которые старше 18 месяцев. План лечения детей из высокой группы риска достаточно комплексный и объёмный.

Как идёт лечение: после операции [операция] или биопсии [биопсия] дети сначала получают интенсивную химиотерапию. Она называется индукционная *химиотерапия*, длится около 5 месяцев, в ней используется несколько *цитостатиков*. Стандартная индукционная химиотерапия состоит сегодня из 6 блоков, в которых чередуются комбинации цитостатиков: цисплатин, этопозид и виндезин, или комбинация из таких препаратов как винкристин, дакарбазин, ифосфамид и доксорубицин. Между блоками химиотерапии, или после них ребёнку обычно делают (повторную) операцию, чтобы по-возможности максимально полностью удалить опухоль. После этого всем детям делается *высокодозная химиотерапия* и сразу после неё *аутологичная трансплантация костного мозга* (этот этап длится примерно 6 недель). Если у ребёнка есть остаточная опухоль, в которой сохранилась метаболическая активность *MIBG*, то дополнительно к высокодозной химиотерапии ребёнок может получать лечение с применением радиоактивного препарата MIBG (метил-йод-бензилгуанидин). Такое лечение называется *MIBG-терапия* (также можно встретить название МИБГ-терапия). В этом случае MIBG-терапия делают до начала высокодозной химиотерапии.

После высокодозной химиотерапии дети получают *облучение* на ложе опухоли и иммунотерапию [иммунотерапия] с моноклональными *антителами* динутуксимаб-бета. Цель этого этапа лечения (специалисты также называют его поддерживающей



терапией или постконсолидирующей терапией) - уничтожить те раковые клетки, которые предположительно смогли выжить. Если у ребёнка ещё есть остаточная опухоль с метаболической активностью, то рекомендуется лучевая терапия с дозой облучения до 36 грэй. Полный курс лечения может длиться до двух лет.

9. По каким протоколам лечат детей?

В Германии почти всех детей и подростков с нейробластомой лечат по стандартизированным протоколам, которые называются *исследования оптимизации терапии*, или по лечебным регистрам.

Немецкие протоколы, или исследования оптимизации терапии, - это клинические исследования, они строго контролируются. Их цель – лечить заболевших детей по самым современным разработкам. Одновременно эти исследования дают возможность улучшать подходы к лечению и за счёт этого добиваться прогресса в лечении. Дети, которые не лечатся по действующему исследовательскому протоколу (например, если на момент болезни старый протокол закрылся, а новый пока не открылся; или если заболевший не подходит под критерии, которые являются обязательными для приёма в действующий протокол), проходят через **лечебные регистры**. Лечебные регистры создаются и работают для того, чтобы консультировать всех больных с позиций современных научных разработок. Также чтобы обеспечить высокое качество лечения исследовательская группа конкретного протокола, как правило, разрабатывает подробные терапевтические рекомендации. И когда к ним обращаются лечащие врачи, они их консультируют при выборе оптимальной терапии для каждого конкретного ребёнка.

До конца 2016 г. грудных младенцев, детей младшего возраста и подростков, которые впервые заболели нейробластомой, лечили по двум исследовательским протоколам. Протокол **NB2004** был разработан для пациентов из группы наблюдения и из группы среднего риска. Протокол **NB 2004-HR** был разработан для пациентов из группы высокого риска. Оба исследовательских протокола в настоящее время закрыты и ведётся анализ данных, полученных из этих исследований. Новые протоколы открываются 2022 г.

В настоящее время дети с нейробластомой могут лечиться по **лечебному регистру для пациентов с нейробластомой „NB Register 2016“** (подробнее см. ниже). Дети с рецидивом болезни, или дети из группы высокого риска, у которых лечение не давало нужного эффекта, могут лечиться по исследовательским протоколам фазы I/II. Самую актуальную информацию всегда можно получить в центральных исследовательских офисах протокола в университетских клиниках в Берлине, в Кёльне и в Грайфсвальде.

9.1. Лечебный регистр NB 2016

С 01.01.2017 г. для новорожденных, грудных младенцев, детей младшего возраста, подростков (а также для взрослых), которые впервые заболели нейробластомой (а также ганглионейробластомой, ганглионевромой), или у них произошел рецидив болезни, работает лечебный регистр для пациентов с нейробластомой NB 2016.



Цель работы лечебного регистра заключается прежде всего в том, чтобы продолжать собирать данные о частоте заболеваний, о том, как именно протекает болезнь, какие проблемы и отдалённые последствия могут появиться в будущем после лечения, а также, что может улучшить диагностику. Конкретное решение, какое именно лечение будет проводиться, принимает лечащий врач. В принятии этого решения он получает информацию и поддержку из исследовательского офиса лечебного регистра. Когда врачи регистрируют пациента в лечебный регистр, это не исключает возможности в будущем получать лечение по новому протоколу, когда он начнёт работать.

Центральный офис лечебного регистра находится в университетской клинике г. Кёльн (руководитель исследования – профессор, доктор медицины Торстен Симон). Дополнительную информацию и контактные данные исследовательских офисов по нейробластома в Берлине, в Грайфсвальде и в Кёльне можно получить [здесь](#).

10. Какие шансы вылечиться от нейробластомы?

Оценить индивидуальные шансы ребёнка вылечиться от нейробластомы очень сложно. В каждом конкретном случае это во многом зависит от того, насколько болезнь успела распространиться по организму, насколько агрессивно растёт опухоль и в каком возрасте заболел ребёнок. Очень хороший *прогноз* у детей с нейробластомой на стадии 4S, а также, как правило, у детей с локализованными опухолями (стадии 1 и 2). Их статистика по 10-летней выживаемости по некоторым группам пациентов значительно выше 90%. Также хороший прогноз у детей младшего возраста с 3 стадией болезни (возраст ребёнка - не старше 18 месяцев), если у них не нашли неблагоприятные молекулярно-генетические особенности опухоли. У детей более старшего возраста с нейробластомой, которая дала метастазы (4 стадия), шансы вылечиться от болезни составляют максимально 50 %. Поэтому прогноз продолжает считаться для этой группы неблагоприятным, даже несмотря на то, что дети получают гораздо более интенсивное лечение.

Необходимое замечание: названные проценты выздоровевших являются статистическими показателями. Они точно и достоверно описывают лишь совокупность всех детей, заболевших нейробластомой. Статистика не может предсказать, выздоровеет конкретный ребёнок, или нет. Спросите у лечащего врача, как он оценивает с точки зрения прогноза тот вариант болезни, который нашли у Вашего ребёнка.

(#####) - Neuroblastom

e224169/Neuroblastom_2021_rus.pdf



Список литературы

- [1] Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C „, Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age.“ *Cancer letters*. 2003 ;197(1-2):11-7, 12880954 [pubmed]
- [2] Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F „, Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015.“ *Paediatric drugs* 2017 Dec;19(6):577-593, 28786082 [pubmed]
- [3] Brisse HJ,McCarville MB,Granata C,Krug KB,Wootton-Gorges SL,Kanegawa K,Giammarile F,Schmidt M,Shulkin BL,Matthay KK,Lewington VJ,Sarnacki S,Hero B,Kaneko M,London WB,Pearson AD,Cohn SL,Monclair T,International Neuroblastoma Risk Group Project „, Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.“ *Radiology* 2011 Oct;261(1):243-57, 21586679 [pubmed]
- [4] Claviez A,Lakomek M,Ritter J,Suttorp M,Kremens B,Dickerhoff R,Harms D,Berthold F,Hero B „, Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies.“ *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004 ;40(18):2760-5, 15648116 [pubmed]
- [5] Ebell W „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“ *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 [isbn]
- [6] Eggert A, Simon T, Hero B, Lode H, Ladenstein R, Fischer M, Berthold F „, Neuroblastom“ in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer Verlag GmbH GDeutschland* 2006, 2018, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 420, 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [7] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020, https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [uri]
- [8] Fischer M,Spitz R,Oberthür A,Westermann F,Berthold F „, Risk estimation of neuroblastoma patients using molecular markers.“ *Klinische Padiatrie* 2008 ;220(3):137-46, 18478485 [pubmed]
- [9] Fischer J, Pohl A, Volland R, Hero B, Dübbers M, Cernaianu G, Berthold F, von Schweinitz D, Simon T „, Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients



- with localized neuroblastoma older than 18 months.“ *BMC cancer* 2017 Aug 4;17(1):520, 28778185 [pubmed]
- [10] Hero B, Papenheim H, Schuster U „, Neuroblastom – Informationen für Eltern“ *Fördergesellschaft Kinderkrebs-Neuroblastom-Forschung e.V., Baden* 2011, <http://www.neuroblastoma.de/fileadmin/PDF/Neuroblastom.pdf> [uri]
- [11] Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, Schwabe D, Schilling FH, Benz-Bohm G, Berthold F „, Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97.“ *Journal of clinical oncology* 2008;26(9):1504-10, 18349403 [pubmed]
- [12] Hero B, Berthold F „, Neuroblastom“ *Monatschr Kinderheilkd* 2002;150:775-788, 10.1007/s00112-002-0493-0 [doi]
- [13] Maris JM „, Recent advances in neuroblastoma.“ *The New England journal of medicine* 2010 Jun 10;362(23):2202-11, 20558371 [pubmed]
- [14] Oberthuer A, Theissen J, Westermann F, Hero B, Fischer M „, Molecular characterization and classification of neuroblastoma.“ *Future oncology (London, England)* 2009;5(5):625-39, 19519203 [pubmed]
- [15] Oberthuer A, Berthold F, Hero B, Till H. „, Neuroblastome, in: Solide Tumoren im Kindesalter. Fuchs J (Hrsg.)“ *Schattauer GmbH: Stuttgart* 2012: 77-110, 978-3-7945-2786-1 [isbn]
- [16] Øra I, Eggert A „, Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research.“ *Seminars in cancer biology* 2011 Oct;21(4):217-28, 21798350 [pubmed]
- [17] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD, INRG Task Force „, The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report.“ *Journal of clinical oncology* 2009;27(2):298-303, 19047290 [pubmed]
- [18] Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, Fuchs J, Schmidt M, Prasad V, Krug B, Timmermann B, Leuschner I, Fischer M, Langer T, Astrahantseff K, Berthold F, Lode H, Eggert A „, 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors.“ *Klinische Padiatrie* 2017 May;229(3):147-167, 28561228 [pubmed]
- [19] Simon T „, Leitlinie: Neuroblastom“ *S1-Leitlinie 025-008 (Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)* AWMF-online 2019, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008I_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf [uri]



Глоссарий

| | |
|------------------------|--|
| MIBG | это метил-йод-бензил-гуанидин, вещество, которое по своей химической структуре похоже на катехоламины в организме человека. |
| MIBG-терапия | это лечение с радиоактивным препаратом – радиоактивный йод „мета-йод-бензил-гуанидин“. Он содержит вещество, которое, как правило, накапливают опухоли симпатической нервной системы. Т.е. эти опухоли сами производят катехоламины (например, нейробластомы). Для лечения выбирается такая дозировка радиоактивного препарата, чтобы вещество накапливалось в опухоли и как бы изнутри облучало саму опухоль и тем самым разрушало её клетки. |
| амплификация гена MYCN | это увеличение количества копий онкогена MYCN, то есть такого гена, который вызывает рак. Многократное количество копий этого онкогена можно найти, например, у некоторых пациентов с такими формами рака как нейробластома или медуллобластома. Поэтому амплификация (то есть увеличение) определённого онкогена, например, онкогена MYCN, связано с появлением и/или дальнейшим ростом некоторых форм рака. Раковые клетки, в которых есть онкоген MYCN являются очень устойчивыми (в медицинской терминологии это называется резистентными) к химиотерапии и лучевой терапии. |
| анамнез | история болезни |
| анемия | малокровие; снижение концентрации красного пигмента крови (гемоглобина) и/или содержания красных кровяных телец (этот показатель называется „гематокрит“) ниже уровня, зависящего от возраста. |
| антитела | субстанции (белки), которые формирует собственная иммунная система организма как защитную реакцию на попавшие в организм инородные частицы (антигены), прицельно направляя их против проникшего антигена. |
| апоптоз | запрограммированная смерть клетки. Это форма клеточной смерти, которая запускается различными механизмами в самой клетке, например, если клетка стареет, или если она разрушается (из-за приёма цитостатиков, облучения и т.д.). |



| | |
|--|---|
| аудиометрия | это измерение остроты слуха с помощью специальных генераторов звуковой частоты; они производят сигналы различной частоты с определённой громкостью. |
| аутологичная трансплантация костного мозга | пересадка стволовых клеток крови, например, после химиотерапии или лучевой терапии. Пациент получает свои собственные клетки, которые у него до лечения взяли из костного мозга, или из крови. |
| биопсия | взятие образца ткани для исследования (прежде всего под микроскопом). Может выполняться как пункция с помощью специальной полой иглы, или с помощью других инструментов (например, щипцы, зонд и т.д.), также может проводиться хирургическим путём (с помощью скальпеля). |
| высокодозная химиотерапия | приём препаратов (цитостатики) в особо высоких дозах, которые блокируют рост клеток. При раке их используют, чтобы уничтожить все опухолевые клетки. Т.к. одновременно в костном мозге разрушается кроветворная система, сразу за высокодозной химиотерапией проводится пересадка собственных или донорских стволовых клеток крови (аутологичная или аллогенная трансплантация костного мозга). |
| гемопозитические стволовые клетки | клетки-предшественники всех видов клеток крови. Из них созревают красные кровяные тельца (эритроциты), белые кровяные клетки (лейкоциты), кровяные пластинки (тромбоциты) и некоторые другие виды клеток. Этот процесс созревания называют термином „кроветворение“ или „гемопоз“. Разные виды клеток крови вырастают в костном мозге и оттуда частично вымываются в кровь. |
| ген | единица наследственности в хромосомах. Это участок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который содержит информацию о строении одного определённого белка. |
| ген ALK | это ген, который кодирует киназу анапластической лимфомы (Anaplastic Lymphoma Kinase, отсюда принято сокращение ALK). ALK, т.е. киназа анапластической лимфомы, является белком из группы тирозинкиназы. Этот белок формируется в основном в период эмбрионального развития, а также недолгое время после рождения. Предположительно он играет большую роль в развитии и работе нервной системы. С помощью различных механизмов ген ALK может стать |



| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>онкогеном, который предрасполагает к тому что появляется злокачественная опухоль.</p> |
| генетический | т.е. связанный с генами, с наследственностью; врождённый |
| головной мозг | в данном контексте: часть центральной нервной системы (ЦНС), расположенной в голове. Мозг находится внутри черепа и окружён мозговой оболочкой. Головной мозг состоит из нервной ткани. |
| делеция | это мутация гена или хромосомы, при которой теряется генетический материал. Исчезать может отдельная основа нуклеиновой кислоты (точечная мутация), участок основы, или даже вся хромосома. |
| диагностическая визуализация | это диагностика, которая даёт снимки (изображение) внутренних частей тела. К таким методам исследования организма относятся, например, УЗИ и рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия. |
| дифференцировка | в данном контексте: развитие из незрелых клеток/ незрелых тканей в зрелые структуры, у которых есть специализированные задачи/функции. Это развитие (созревание) протекает по заданной генетической схеме. |
| инфузия | введение жидкости в организм человека. Как правило, это длительное введение через центральный венозный катетер. Во время интенсивной терапии с помощью инфузии вводят, например, воду, электролиты, белки и/или медикаменты. |
| исследования оптимизации терапии | контролируемые клинические исследования. Их цель - лечить пациентов по последним разработкам и одновременно повышать эффективность терапевтических возможностей. При этом оптимизация лечения заключается не только в улучшении/увеличении шансов на выздоровление, но и в том, чтобы ограничивать побочные осложнения и отдалённые последствия, возникающие из-за лечения. |
| катехоламины | этим собирательным термином называют определённые вещества в организме – дофамин, адреналин и норадреналин. Они являются медиаторами (гормонами) симпатической нервной системы и оказывают возбуждающее действие на сердечно-сосудистую систему (повышают частоту сердечного ритма и артериальное давление). Катехоламины образуются в надпочечниках и в нервной |



| | |
|-------------------------|---|
| | <p>системе. Бывают искусственные катехоламины, которые применяются как лекарство.</p> |
| клетка | <p>самая маленькая единица строения и жизнедеятельности живых организмов, у которой есть собственный обмен веществ, способность отвечать на внешние раздражители, способность к произвольному движению мышц и размножению. Каждая клетка состоит из ядра и клеточного тела (цитоплазмы), а снаружи покрыта клеточной мембраной.</p> |
| компьютерная томография | <p>метод диагностики по снимкам, в котором используются рентгеновские лучи и компьютеры для послойного получения изображений частей тела (трёхмерное изображение, поперечный или продольный срез тела)</p> |
| контрастное вещество | <p>препарат, с помощью которого на снимке можно лучше увидеть, как организм работает, в каком состоянии его структуры. В основном контрастное вещество используется в рентгеновской диагностике (рентген, компьютерная томография), в магнитно-резонансной томографии, а также в УЗИ.</p> |
| костный мозг | <p>место кроветворения; мягкая губчатая ткань с сильным кровоснабжением, заполняет внутренние полости многих костей (например, в позвонках, костях таза, бедренных костях, рёбрах, грудине, лопатках и в ключице). В костном мозге из клеток-предшественников (стволовые клетки крови) вырастают все формы клеток крови.</p> |
| лимфатическая система | <p>собирательный термин, который обозначает совокупность лимфатических сосудов, стволов, узлов, тканей (лимфоциты в соединительных тканях, слизистых оболочках, железах) и лимфоидные органы (селезёнка, миндалины, костный мозг, вилочковая железа).</p> |
| лимфатические узлы | <p>небольшие органы округлой и овальной формы, которые относятся к иммунной системе организма. Они находятся в разных частях тела и работают фильтром для жидкости в тканях (лимфы) в определённой части организма. В них живут клетки иммунной системы.</p> |
| лучевая нагрузка | <p>доза ионизирующего излучения (радиация), которому человек подвергается от природных (естественных) источников излучения, или от источников излучения, созданных цивилизацией (техногенных)</p> |



| | |
|---------------------------------|---|
| лучевая терапия | контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний |
| магнитно-резонансная | магнитно-резонансная томография - метод диагностики по снимкам. Очень точный метод исследования для получения изображения внутренних тканей и органов, в котором не используется излучение. С помощью магнитных полей сканируют тело. Полученные снимки очень хорошо помогают оценить состояние органов и произошедшие в них изменения. |
| метастазы | в данном контексте: вторичная опухоль, распространение опухоли. Это опухоль возникает из-за распространения раковых клеток в другую часть организма. |
| микроскоп | прибор, с его помощью в увеличенном виде можно увидеть объекты или определённые структуры объектов, невидимые человеческому глазу |
| мозговое вещество надпочечников | это ткань надпочечников, которая состоит из различных нервных волокон и нервных клеток, прежде всего, из клеток симпатической (автономной) нервной системы. |
| молекулярная генетика | область генетики и биологии, которая изучает у клеток на молекулярном уровне их наследственность, строение, обмен веществ, дифференцировку и взаимодействие друг с другом. Анализируется наследственная информация в нуклеиновых кислотах (ДНК и РНК); а также, как эта наследственная информация обрабатывается в процессе синтеза белка и регуляции генной активности. |
| молекулярно-генетический | т.е. структура, возникновение, развитие, функции и взаимодействие клеток и элементов клеток (например, нуклеиновых кислот, протеинов) рассматривается на молекулярном уровне. Анализируется наследственная информация в нуклеиновых кислотах (ДНК и РНК); а также, как эта наследственная информация обрабатывается в процессе синтеза белка и регуляции генной активности. |
| моча | жидкость в организме, которая проходит фильтр через почки и выделяется из организма по мочевым путям. Она, в частности, регулирует баланс воды, электролитов и кислотно-щелочной баланс. Кроме этого вместе с мочой из организма выводится избыток разных веществ, как, например, продукты распада при обмене веществ и медикаменты. В анализе мочи можно увидеть признаки нарушения работы внутренних органов. |



| | |
|---------------------------|--|
| мутация | изменение генетического/наследственного материала. Может возникать без видимых внешних причин (спонтанная мутация), или под воздействием внешних причин, главным образом под воздействием мутагенов (индуцированная мутация). Если мутация возникает в клетках тела (соматических клетках), говорят о соматической мутации. А если мутация возникает в половых клетках, её называют генеративной мутацией. Соматические мутации не наследуются, в то время как генеративные мутации могут повлечь за собой нарушения в носителе гена, передающиеся по наследству. В зависимости от масштаба произошедших изменений (сколько генов затронуто – один или несколько, какой размер изменённого участка хромосомы, или хромосома изменена полностью) различают точечные мутации и блочные мутации, также говорят о количественных и структурных хромосомных aberrациях. |
| наружный осмотр | это важный элемент диагностического исследования. Врач прослушивает определённые органы и ощупывает их (пальпация), проверяет определённые рефлексy, чтобы оценить вид заболевания или получить показания, как заболевание протекает. |
| нейроспецифическая энлаза | это энзим в обмене веществ глюкозы, который встречается, например, в нервных клетках мозга и периферических нервных тканей. Повышенный уровень нейроспецифической энлазы может указывать на определённые онкологические заболевания (например, нейробластома). |
| нервные клетки | это элементы нервной системы живых существ высшего типа, которые в основном отвечают за передачу информации в организме (они принимают сигналы, перерабатывают их и передают дальше). Их отростки и синапсы (это зона контакта между отростками) образуют нервную сеть, которая дальше передаёт важные сигналы, и подавляет неважные сигналы. |
| облучение | контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний |
| операбельность | состояние пациента и заболевания, когда можно выполнить операцию. Будут ли оперировать пациента, зависит от того, в каком клиническом состоянии он находится. А также от того, является ли операция в конкретной ситуации тем адекватным методом лечения, который приведёт к цели (показания к операции). Операбельность опухоли зависит в том числе от того, в каком конкретно месте в организме |



| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>она находится и как она растёт. Решение о том, является ли опухоль операбельной, остаётся за хирургом, который после обсуждения с другими лечащими врачами взвешивает и учитывает многие факторы. Сегодня для выздоровления пациента не проводят операции, которые приводят к инвалидности, если есть другие формы лечения.</p> |
| операция | <p>хирургическое вмешательство в тело пациента или проводимое на теле пациента, которое выполняется в целях лечения, иногда входит в программу диагностического обследования. Хирургическая операция выполняется специальными инструментами, как правило, под наркозом.</p> |
| опухолевые маркеры | <p>это биологические вещества (например, специфические белки), которые содержатся в крови или в любой другой жидкости в организме. Их повышенная концентрация в организме может указывать на опухоль или на рецидив опухоли. Уровень опухолевых маркеров измеряют во время лечения, чтобы проконтролировать его эффективность. Это необходимо для тех пациентов, у которых к моменту постановки диагноза был повышенный уровень определённого онкомаркера. Но если у человека нашли определённые онкомаркеры, это ещё не говорит о том, что у него рак. Потому что, с одной стороны, онкомаркеры являются естественным элементом в организме. А с другой, если их нет (имеется в виду, если их уровень не повышен), то это не значит, что человек не заболел раком.</p> |
| опухоли ЦНС | <p>это опухоль центральной нервной системы. Первичные опухоли ЦНС – это солидные опухоли, которые возникли в тканях мозга и спинного мозга. Вторичные опухоли ЦНС – это метастазы, которые расходятся от опухолей в других органах и тканях.</p> |
| первичная опухоль | <p>опухоль, которая появилась первой. Она может стать источником метастазов.</p> |
| позитронно-эмиссионная томография | <p>относится к методам исследования по снимкам в ядерной медицине. После введения радиоактивного препарата можно получить снимки процесса обмена веществ в теле, его отдельных частях или органах.</p> |
| прогноз | <p>ожидаемое течение болезни, предсказание вероятности её излечения/шансы на выздоровление.</p> |



| | |
|-------------------------------|--|
| прогностические факторы | факторы, по которым можно примерно оценить дальнейший ход болезни |
| пункция костного мозга | это такая процедура, когда образец ткани костного мозга берут для исследования и смотрят, есть ли там опухолевые клетки. Пункция (т.е. прокол) делается специальной тонкой полый иглой. Жидкий костный мозг набирается в шприц либо из кости таза (врачи говорят о подвздошной кости), либо из грудной кости (врачи говорят о грудине). Детям более старшего возраста перед пункцией делают местную анестезию, то есть обезболивают то место, откуда будут брать костный мозг; иногда дополнительно дают лёгкий успокоительный препарат (врачи говорят в этом случае о седации). Детям младшего возраста в некоторых ситуациях может потребоваться кратковременный наркоз. |
| рентген | метод диагностики по снимкам, в котором используются рентгеновские лучи для получения изображений органов или определённых частей органов. |
| симпатическая нервная система | это одна из частей вегетативной (автономной) нервной системы. Другой частью является парасимпатическая нервная система. Любая стрессовая ситуация и ситуация принуждения активизирует симпатическую нервную систему. Из-за её возбуждения повышается артериальное давление, учащается сердцебиение и дыхание, расширяются зрачки и увеличивается выделение пота. Одновременно тормозится работа желудка и кишечника и уменьшается деятельность их желез. |
| симпатический ствол | это цепь нервных узлов симпатической нервной системы, которая находится с двух сторон вдоль всего позвоночника. Симпатическая нервная система является одной из частей автономной нервной системы. |
| симптом | признак болезни, как болезнь проявляется |
| синдром Горнера | обозначает комбинацию разных симптомов с проблемами на глазах, когда по разным причинам происходит паралич глазных мышц. Например, глазное яблоко западает (этот симптом называется энтофтальм), зрачок сужается односторонне (этот симптом называется миоз) и верхнее веко опускается (этот симптом называется птоз). |
| солидная опухоль | уплотнённый (сблудный) рост ткани собственного организма, который имеет определённую локализацию (т.е. затрагивают одно место тела). Сблудная опухоль может расти в любом |



| | |
|--------------------------|--|
| | <p>внутреннем органе, она может быть доброкачественной и злокачественной; но только злокачественные из них относятся к онкологическим заболеваниям.</p> |
| сопроводительная терапия | <p>это дополнительное лечение для профилактики, облегчения или устранения побочных эффектов/осложнений, которое проводится в дополнение к основной терапии. Его цель – улучшить „качество жизни“ пациентов.</p> |
| сцинтиграфия с MIBG | <p>метод диагностики по снимкам из области ядерной медицины. Пациенту вводят меченый радиоактивный йод – мета-йод-бензил-гуанидин. Эту диагностику проводят, чтобы обследовать опухоли симпатической нервной системы. У детей и подростков – это в первую очередь нейробластомы, феохромоцитомы и их метастазы. Раствор MIBG (мета-йод-бензил-гуанидин) содержит вещество, которое по своей структуре очень похоже на катехоламины в организме человека. Поэтому оно начинает скапливаться в тех опухолях, которые производят катехоламины. Так как в растворе также есть слабо радиоактивный йод, то попадая к клеткам опухоли, он начинает подавать сигналы. Специальная камера фиксирует эти сигналы и делает снимки.</p> |
| трепанобиопсия | <p>взятие образца костного мозга для исследования его клеток. С помощью более толстой полой иглы с резьбой из кости извлекают примерно двухсантиметровый образец цилиндрической формы („столбик“ костной ткани вместе с костным мозгом). Это исследование всегда проводится под наркозом. Трепанобиопсия костного мозга может проводиться в дополнение или вместо пункции костного мозга, если количество образца ткани недостаточно для его полного исследования. Также, как и при пункции костного мозга, трепанобиопсию выполняют из тазовой кости. Т.к. там костный мозг отделён от кожи относительно тонким костным слоем, поэтому материал можно брать без какого-либо большого риска.</p> |
| ультразвуковое | <p>исследование. Метод диагностики по снимкам, при котором звуковые волны проникают в организм через кожу. На границе тканей и органов они отражаются, информация обрабатывается компьютером и переводится в изображение.</p> |
| феохромоцитома | <p>достаточно редкая опухоль. Примерно 10 % случаев она является злокачественной. В основном встречается в надпочечниках, реже - в области симпатического нервного ствола. Часто связана с наследственными синдромами,</p> |



| | |
|---------------------|--|
| | как, например, множественная эндокринная неоплазия, нейрофиброматоз или синдром Гиппеля-Ландау. |
| химиотерапия | в данном контексте: использование медикаментов (химиопрепараты, цитостатики), которые специфически препятствуют росту опухолевых клеток в организме. |
| хромосомы | носители наследственного материала, т.е. генетической информации клетки. Хромосомы являются частью ядра клетки, которые состоят прежде всего из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков (так называемые гистоны). Их строение и количество зависят от специфики вида живого организма. Организм человека содержит 46 хромосом (23 пары). |
| цитостатик | препарат, который задерживает рост клеток. Может уничтожать абсолютно разные клетки, в особенности те, которые быстро делятся, влияя на их обмен веществ; может препятствовать росту клеток, или значительно его замедляет. |
| экхимоз века | обширный кровоподтёк/кровоизлияние в области века |
| электрокардиограмма | метод диагностики электрических импульсов сердца. |
| электромагнитный | электромагнитное излучение (или электромагнитные волны) состоит из взаимодействующих друг с другом электрических и магнитных полей. Примером электромагнитного излучения являются рентгеновское излучение и гамма-излучение, а также радиоволны, инфракрасное излучение и свет. |
| эмбриональный | т.е. такой, который находится в ранней стадии развития, незрелый |
| эхокардиограмма | метод диагностики для изучения работы сердца, т.е. расположения сердечных клапанов, толщину сердечной мышцы, параметров „выталкиваемого“ потока крови, и т.д. |