

С.В. Павлик

Інститут онкології АМН
України, Київ, Україна

Ключові слова: *нейробластома, хіміотерапія, променева терапія, діагностичні пухлинні маркери, діти.*

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕЙРОБЛАСТОМУ

Резюме. *Наведено основні відомості про морфологічну структуру та особливості клінічного перебігу нейробластоми (НБ) у дітей. Розглянуто принципи діагностики та лікування дітей з НБ. Характеризується роль пухлинних маркерів у діагностиці та прогнозі перебігу НБ.*

ВСТУП

Нейробластома (НБ) — одна з найбільш специфічних і найзагадковіших солідних пухлин дитячого віку як з клінічної, так і з біологічної точки зору. Пухлини цього типу займають четверте місце у структурі онкологічної захворюваності дітей після гострих лейкозів, пухлин центральної нервової системи (ЦНС) та злоякісних лімфом. Частота НБ становить 8–10 випадків на 1 млн дитячого населення. Віковий розподіл НБ неоднорідний, частота виявлення цієї пухлини з віком зменшується. 90% хворих на НБ — новонароджені та діти віком до 6 років. У дітей старших 14 років НБ розвивається рідко [1].

Термін «нейробластома» запропонований J. Wright, який у 1910 р. показав, що ряд пухлин заочеревинного простору та заднього середостіння мають чітку морфологічну схожість із симпатичною нервовою тканиною, що розвивається. Джерелом НБ є елементи симпатичної нервової системи, тому вона може розвиватися практично у будь-якому місці організму, де є симпатичні ганглії чи параганглії [4].

НБ належить до групи ембріональних пухлин, таких як гепатобластома, нефробластома, ембріональна рабдоміосаркома. Спільними ознаками таких пухлин є маніфестація у ранньому віці та подібні морфологічні характеристики. Однак від інших пухлин НБ відрізняється кількома специфічними рисами біологічної поведінки. Перша — здатність до спонтанної регресії. В клінічній практиці відомі випадки (близько 2%), коли у дітей грудного віку з класичною картиною НБ стадії IVS відбувалась спонтанна інволюція пухлинного процесу. Лише у невеликої кількості цих хворих проводять низькодозову хіміотерапію (ХТ) чи, в окремих випадках, променеву терапію (ПТ) з метою індукції регресії пухлини. Не відомо жодних показників, які б визначали перелом в перебігу захворювання від прогресування до регресу. Не встановлено також, чому у деяких хворих з НБ регресія не відбувається. Другою особливістю є здатність до диференціювання. При культивуванні клітин, отриманих з НБ, що характеризується агресивним ростом, може відзначатися спонтанне набування рис диференційованої нервової тканини. Індукувати процес диференціації *in vitro* можуть різні речовини, наприклад ретиноева кислота, деякі цитостатики, папаверин та ін. І, нарешті, третьою важливою специфічною ознакою

є здатність НБ до бурхливого агресивного розвитку і метастазування [1, 4, 5].

Прояви захворювання залежать від локалізації первинного вогнища, наявності та розміщення вогнищ метастатичного ураження, кількості біологічно активних речовин, що виробляються пухлиною (наприклад епінефрину та його метаболітів). Основними скаргами хворих на НБ є субфебрильна чи фебрильна температура тіла, біль, зменшення маси тіла, пітливість, підвищення артеріального тиску. Наявність скарг та їх кількість залежать, головним чином, від стадії захворювання. Ураження шийно-грудного відділу симпатичного стовбура одразу спричиняє синдром Горнера, що дає можливість припустити наявність пухлини на ранніх етапах розвитку. Локалізована в задньому середостінні НБ може зумовити нав'язливий кашель, розлади дихання, деформацію грудної стінки, дисфагію, а у дітей грудного віку — часте зригування. Викликане пухлинним процесом ураження кісткового мозку спричиняє анемію, тромбоцитопенію. Для хворих на НБ з метастатичним ураженням ретробульбарного простору характерний симптом «окулярів» з екзофтальмом. При локалізації пухлини в заочеревинному просторі пальпаторно визначається бугристе, малорухоме утворення помірної щільності у правому чи лівому підребер'ї, у разі розвитку НБ з паравертебральних гангліїв — кам'янисто-щільне, практично нерухоме утворення (рання фіксація спричиняється вrostанням пухлини через міжхребцеві отвори в спинномозковий канал). При абдомінальній локалізації НБ може розвиватися паранеопластичний синдром Кернера — Моррісона, що проявляється діареєю, асоційованою з гіпокаліємією, та атаксією. Причина атаксії не визначена, однак вважають, що вона може бути зумовлена перехресною реактивністю аутоантитіл до антигенів НБ та речовини мозочка [1, 4, 5].

НБ може виникати у будь-якому органі, який має симпатичну іннервацію, але типовою локалізацією цієї пухлини є паравертебральні симпатичні нервові ганглії та мозкова речовина надниркових залоз. Майже у 40% випадків НБ виникає в наднирковій залозі (в 25% спостережень — у дітей віком до 1 року та в 45% випадків — у дітей старших 1 року), в 30% — походить із гангліїв поперекового відділу, в 15% — з гангліїв грудного відділу, в 1–3% — з тазових гангліїв, в 1% — з гангліїв шийного відділу, а

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

у 1–5% випадків встановити локалізацію первинно-го вогнища НБ взагалі не вдається [1, 5].

НБ має досить високу здатність до метастазування, що переважно здійснюється гематогенним шляхом. Первинно-метастатичну форму НБ виявляють у 25% спостережень у дітей віком до 1 року і в 68% — у дітей старших 1 року. Найбільш типовою локалізацією метастазів НБ є кістковий мозок (73%), кістки (68%), печінка (24%), лімфатичні вузли (л/в) (44%), ЦНС (9%), шкіра (1%) [1].

Для визначення стадії захворювання у пацієнтів з НБ використовують міжнародну класифікацію INSS, 1993 (табл. 1).

Таблиця 1
Міжнародна система стадіювання НБ за INSS

Стадія захворювання	Особливості пухлинного процесу
I	Локалізована пухлина, макроскопічно повністю видалена (з або без мікроскопічного пухлинного залишку): іпси- та контрлатеральні л/в не уражені. Видалені безпосередньо прилеглі до пухлини л/в можуть бути ураженими. Білатеральні пухлини повністю макроскопічно видалені без ураження регіонарних л/в
IIA	Одностороння пухлина, видалена не повністю; іпсилатеральні л/в (не прилягають до пухлини) не уражені.
IIB	Варіант 2r (резектабельна пухлина): залишок \leq 10% початкового розміру пухлини, або $<$ 2–5 мл. Варіант 2lg (нерезектабельна пухлина): залишок $>$ 10% початкового розміру пухлини, або $>$ 2–5 мл. Одностороння пухлина, іпсилатеральні неприлеглі л/в уражені, контрлатеральні л/в не уражені
III	Нерезектабельна одностороння пухлина, що переходить серединну лінію, з чи без ураження л/в. Одностороння локалізована пухлина з ураженням контрлатеральних регіонарних л/в. Нерезектабельна пухлина середостіння з білатеральним поширенням шляхом інфільтрації або ураження л/в
IV	Дисемінація пухлини в кістки, кістковий мозок, віддалені л/в, печінку, шкіру або інші органи (за винятком стадії IVS).
IVS	Локалізована первинна пухлина подібно до I, IIA або IIB стадії з дисемінацією тільки в печінку, шкіру та/або кістковий мозок. Розвивається лише у дітей віком до 1 року. Характерний низький ступінь інфільтрації пухлинними клітинами кісткового мозку

Діагностика НБ здійснюється шляхом комплексного обстеження дитини. При встановленні діагнозу беруть до уваги перебіг захворювання, поширеність основного процесу та метастатичних вогнищ, дані лабораторних методів обстеження, однак обов'язковою та визначальною залишається морфологічна верифікація захворювання. Згідно з міжнародними критеріями діагноз НБ може бути встановлено на основі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, отриманого шляхом пункційної товстоголкової чи відкритої біопсії з первинної пухлини або метастазу, а також у разі виявлення метастатичного ураження кісткового мозку в поєднанні з підвищеними показниками вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові та сечі. Біопсійний матеріал використовують для гістологічного, імуногістохімічного та цитогенетичного досліджень [4].

Існує кілька класифікацій НБ на основі особливостей морфологічної структури чи ступеня диференціювання пухлини (табл. 2).

Таблиця 2

Гістологічні особливості НБ різного ступеня злоякісності

Ступінь злоякісності	Гістологічна характеристика
1a	Дифузна гангліонейробластома, що складається з незрілих, дозріваючих і зрілих клітинних елементів
1b	Композиційний тип гангліонейробластоми: гангліонейрома з ділянками недиференційованих нейробластомних клітин (різко виражений перехід між двома пухлинними компонентами)
2	Змішаний тип: недиференційовані пухлинні клітини й окремі клітини з частковою диференціацією в гангліонарні клітини, для яких характерні везикулярні ядра з помітними нуклеолами, підвищене ядерно-цитоплазматичне співвідношення, цитоплазматичні відростки
3	Недиференційована дрібно- і круглоклітинна пухлина

Зазвичай НБ складається з дрібних однорідних округлих клітин із гіперхромним ядром, оточеним мінімальною кількістю цитоплазми. Пухлина часто містить ділянки некрозу та крововиливи. Наявність кальцинатів — досить специфічна ознака НБ, їх кількість може збільшуватись, що свідчить про позитивну відповідь на лікування. Для верифікації діагнозу завжди необхідне імуногістохімічне дослідження. Досить перспективними для діагностики НБ можуть бути молекулярно-генетичні дослідження, спрямовані на виявлення ампліфікації онкогена *N-тус*, делеції короткого плеча 1-ї хромосоми, транслокацій, пов'язаних із 10-ю та 17-ю хромосомами, гіперплоїдії тощо [4, 5].

Для визначення локалізації та місцевого поширення пухлини, наявності чи відсутності віддалених метастазів використовують фізикальне обстеження, а також такі діагностичні методи, як рентгенографія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія. Для виключення наявності субклінічних та субрентгенологічних метастазів у кістках використовують радіонуклідну діагностику з ^{99}Tc та високоспецифічним ^{131}I -метайодбензилгуанідіном [1, 5].

Для діагностики, моніторингу, а також прогнозування ефективності проведеного лікування при НБ у дітей використовують маркери пухлинного росту. Високоспецифічними маркерами є катехоламіни (наприклад дофамін), вміст яких визначають у сироватці крові, а також їх метаболіти (наприклад гомованілінова та ванільмігдальна кислоти), рівень яких визначають у сечі чи крові. Діагностично значущими вважають підвищення вмісту маркерів у 3 рази порівняно з нормою. Крім того, допоміжним для діагностики є визначення в крові нейронспецифічної енолази, зростання рівня якої в сироватці крові відбувається не лише при НБ, а й при інших пухлинах нейроектодермального походження (наприклад саркома Юїнга), пухлині Вільмса та деяких лейкозах. Слід відзначити, що високий рівень (понад 80–100 нг/мл) нейронспецифічної енолази в сироватці крові у хворих на НБ свідчить про несприятливий прогноз. Ще одним неспецифічним маркером при діагностиці НБ є феритин. У частини хворих рівень феритину в крові прямо пропорційний до об'єму пухлинної маси. Підвищений рівень лактат-дегідрогенази в сироватці крові може

визначатися при поширених стадіях НБ і свідчити про несприятливий прогноз перебігу захворювання [1, 4, 5].

Таким чином, до найбільш значущих загальноприйнятих прогностичних факторів, що визначають групу ризику і тактику лікування хворих з НБ, належать: стадія пухлинного процесу, вік дитини, рівень ампліфікації онкогена *N-myc* у пухлинній тканині, гістологічний фенотип пухлини, а також рівень метаболітів катехоламінів, феритину та лактат-дегідрогенази в сироватці крові.

Сучасне лікування дітей з НБ є комплексним і включає всі можливі методи впливу на пухлину (хіміопроменева терапія, хірургічне видалення, біо- та імунотерапія) і залежить від стадії захворювання [1, 3–5].

Для лікування дітей групи низького ризику (I і ІА стадія) достатньо радикального видалення пухлини. Наявність мікроскопічної резидуальної пухлини практично ніколи не призводить до розвитку рецидиву чи метастазування, що відрізняє НБ від більшості інших солідних пухлин. Незважаючи на це, після оперативного видалення діти підлягають ретельному спостереженню, у разі несприятливого перебігу захворювання (ІА стадія) у хворих застосовують ад'ювантну ХТ.

У групі середнього ризику (ІІВ стадія, варіант резектабельної пухлини ІІІ стадії) у всіх дітей незалежно від віку застосовують хірургічне лікування з обов'язковими курсами ад'ювантної ХТ і ПТ. Інтенсивність ХТ для дітей віком до 1 року і старших у більшості протоколів різна. Крім того, передбачено операції *second look* з корекцією лікування залежно від досягнутої ремісії [4, 5].

Для групи високого ризику (ІІІ стадія у разі нерезектабельної пухлини та ІV) рекомендована інтенсивна індукційна ХТ, спроба радикального видалення пухлини, консолідує ХТ та ПТ. Після операції *second look* можлива корекція лікування залежно від досягнутої ремісії. Більшість програм передбачають інтенсифікацію лікування на етапі консолідації. Слід відзначити, що продовжується підбір оптимальних схем інтенсивної поліхіміотерапії з використанням як терапії супроводу гемопоетичних клітин [2, 3].

У дітей зі ІVС стадією у зв'язку із високою ймовірністю спонтанної регресії пухлини рекомендується лише ретельне спостереження. При вираженій симптоматиці, пов'язаній з маніфестацією пухлинного процесу, використовують ХТ в низьких дозах (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин). При гепатомегалії рекомендують опромінення печінки з метою індукції регресії процесу. У разі прогресування призначають терапію, що відповідає ІV стадії.

ПТ може використовуватись на етапі індукції при неефективності поліхіміотерапії або у разі проростання пухлини в спинномозковий канал для швидкого усунення компресії. Тумороцидною вважають дозу від 15 до 40 Гр залежно від локалізації процесу та віку дитини [1, 4].

Для ХТ у хворих з НБ використовують вінкрисдин, вінбластин, етопозид, циклофосфамід, іфосфамід, доксорубіцин, цисплатин, карбоплатин, дакарбазин, рідше — мелфалан, прокарбазин, бусульфан [1].

У багатьох сучасних програмах лікування хворих з НБ після завершення основної застосовують біотерапію. Крім того, виявлено, що цис-ретиноева кислота сприяє диференціації мінімальної резидуальної пухлини в доброякісну [1, 5].

За даними різних авторів, **загальне виживання** хворих з НБ становить 50–65%, але значно залежить від стадії процесу: при І стадії 98–100%, ІІ — 80–94%, ІІІ — 57–67%, ІV — 40–50%, ІVС — 75% [1, 5].

Розробляються та впроваджуються **нові більш ефективні методи і стратегії лікування** дітей з НБ [4, 5]. До основних належать: створення ретиноїдів нового покоління, а також протипухлинних вакцин (наприклад на основі специфічних моноклональних антитіл до антигенів НБ) для боротьби з «мінімальною резидуальною хворобою», що є основною причиною рецидивів у групі високого ризику після завершення інтенсивного лікування; розроблення нових протипухлинних агентів, серед яких інгібітори топоізомерази І (наприклад топотекан), тирозинкінази, ангиогенезу, а також створення схем застосування у хворих з НБ паклітакселу, іринотекану; розроблення хіміотерапевтичних препаратів, що індують диференціацію та програмований апоптоз пухлинних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Довідник з онкології / За ред СО Шалімова, Юя Гриневича, ДВ М'ясоєдова / К: Здоров'я, 2000: 25–45, 57–85, 109–16.
2. Румянцева АГ, Масчан АА. Трансплантациа гемопоетических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей. М: Мед информ агентство, 2003. 652–7.
3. Atkinson K. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. 2nd ed. 2003: 381–95.
4. Pinkerton CR, Plowman PN. Paediatric Oncology. 2nd ed. 2000. 1500 p.
5. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. 2003. 1692 p.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA

S. V. Pavlyk

Summary. Information is presented with regard to morphological structure and specifics of the clinical course of neuroblastoma (NB) in children. The principles of diagnostics and treatment of children with NB are discussed with a special emphasis on the role of tumor markers in NB diagnostics and prognosis of its clinical course.

Key Words: neuroblastoma, chemotherapy, radiation therapy, diagnostic tumor markers, children.

Адреса для листування:

Павлик С.В.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України
E-mail: pavlyksv@yandex.ru