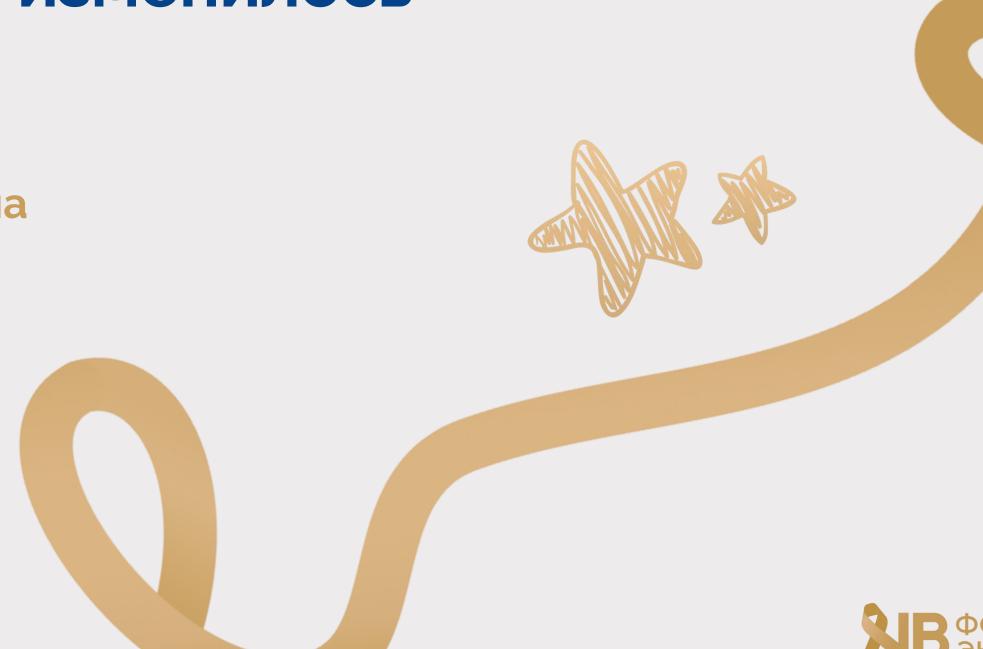
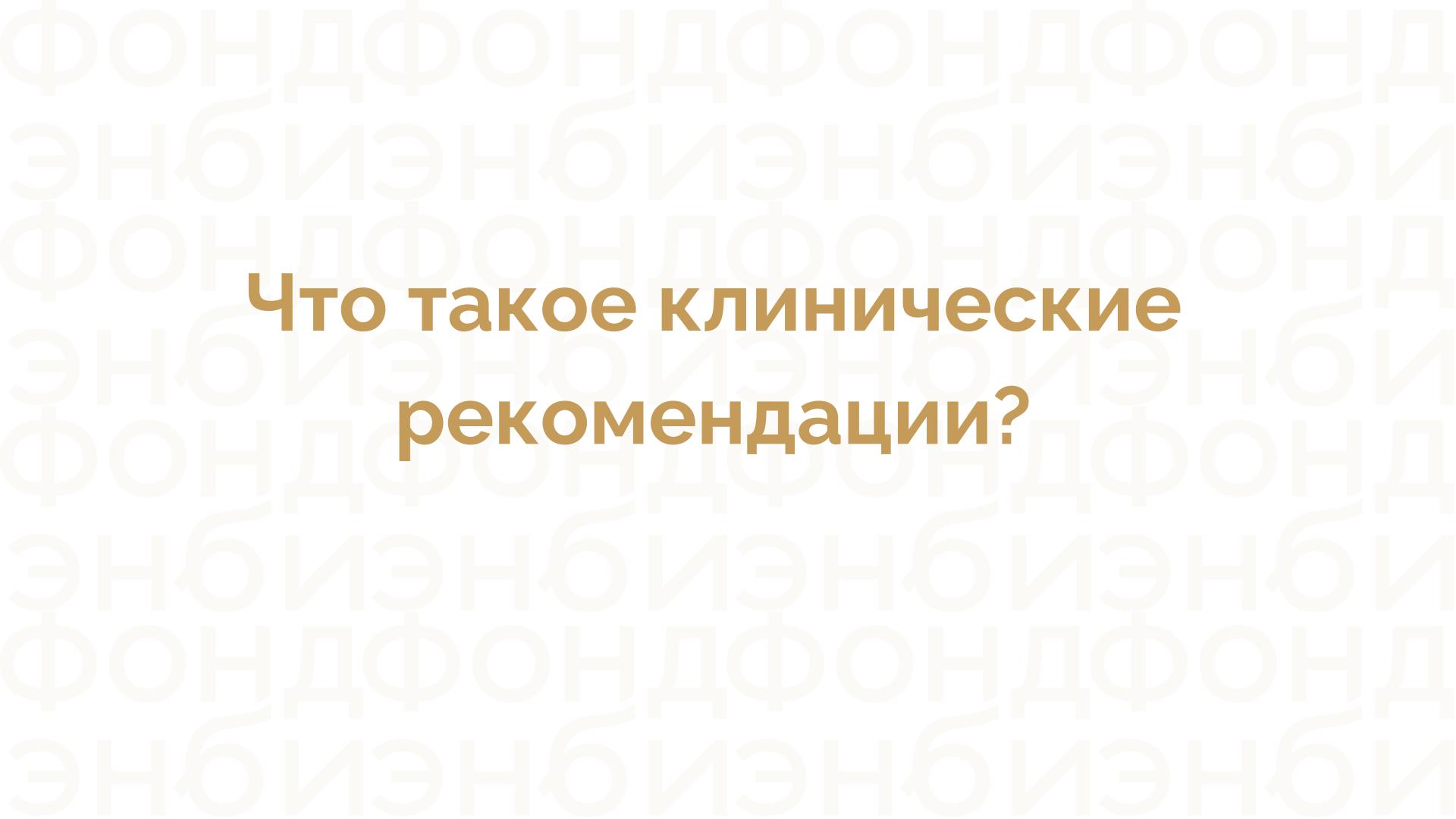
Новые клинические рекомендации по нейробластоме: что изменилось

Шаманская Татьяна Викторовна

Д.м.н., доцент, заведующая отделом солидной онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

X Конференция Энби Москва I 4–5 октября 2025 года















Подписаться



Клинические рекомендации

Справочники

Методические руководства

Еще 💙



Главная / Клинические рекомендации / Нейробластома

Нейробластома

ID:

78_2

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C38.2, C47.0, C47.3, C47.4, C47.5, C47.6, C47.8, C47.9, C48.0, C74.1, C74.9, C76.0, C76.1, C76.2, C76.7,

Приложения к клиническим рекомендациям:

Приложение А1. Состав рабочей группы

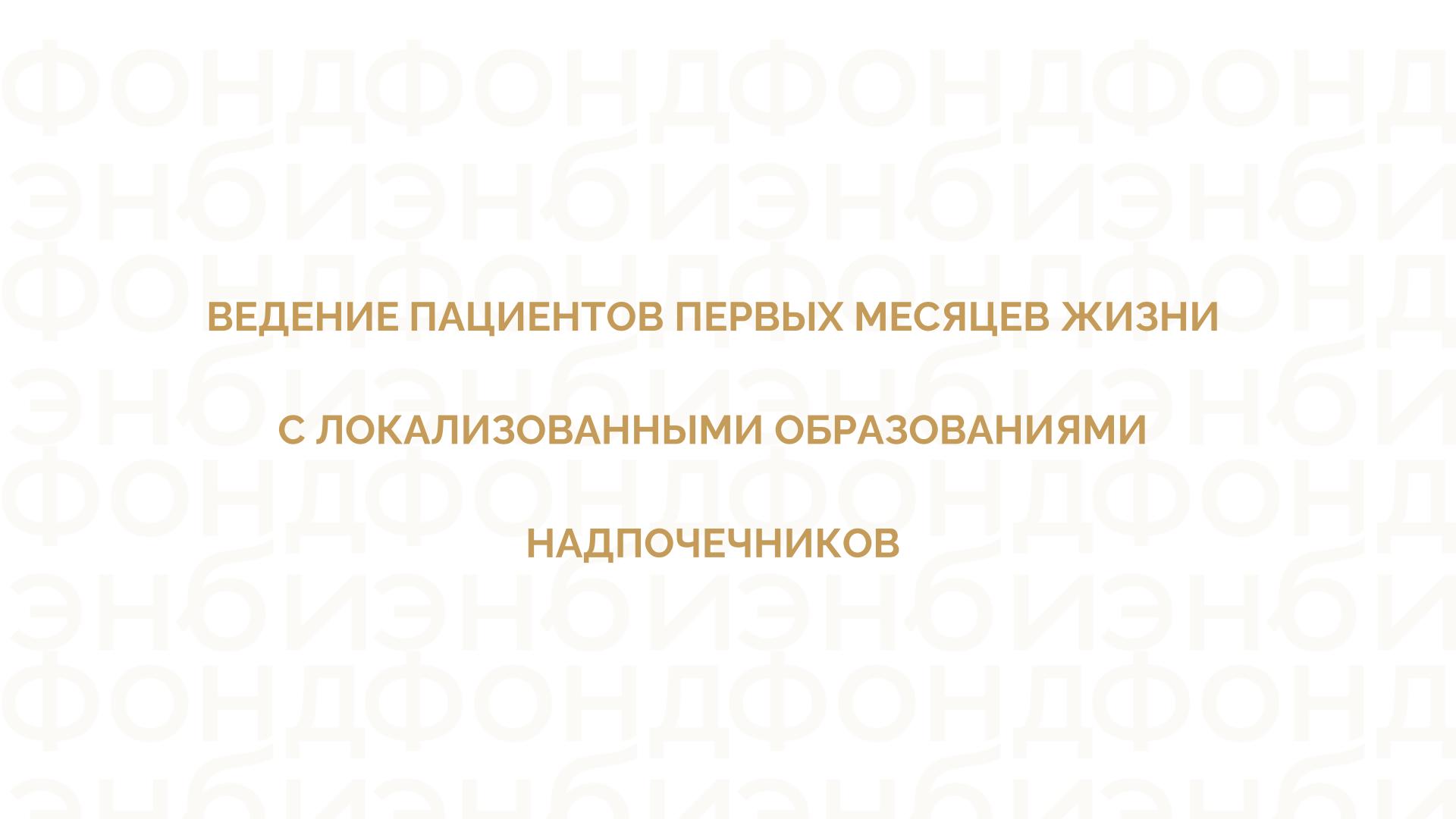
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Справочные материалы

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

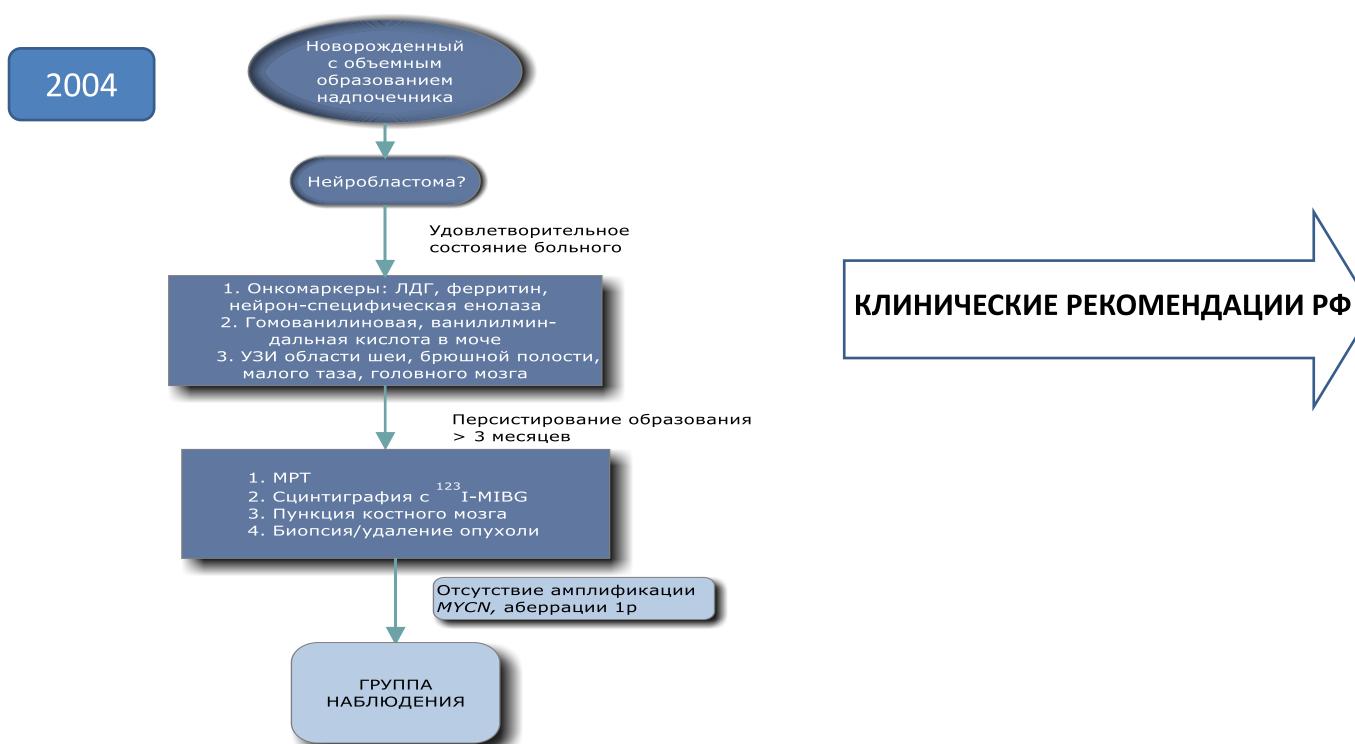
Приложение В. Информация для пациента

Приложение Г1 - Г... Шкалы оценки, вопросники



Супраренальное образование у ребенка первых трех месяцев жизни: рекомендации GPOH

Berthold F, NB2004 trial; Simon T, Klin Padiatr, 2017



Рекомендуется: проведение обследования при выявление объемного образования локализованного в области надпочечников у детей первых 6 месяцев жизни в объеме [14]:

- 1. <u>Обследования, необходимые для всех детей в возрасте до 6 месяцев с подозрением на наличие образования в области надпочечников:</u>
 - клинический статус особое внимание нужно уделить кожным покровам, окружности живота, размерам печени при пальпации;
 - полный анализ крови: электролиты, оценка функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), почек (креатинин, мочевина, мочевая кислота) и коагулограмма;
 - с. опухолевые маркеры: ЛДГ, ферритин, НСЕ, при возможности уровень метаболитов катехоламинов (ВМК, ГВК) в сыворотке крови и моче;
 - d. УЗИ шеи, брюшной полости (с оценкой размеров образования надпочечника и с оценкой размеров и структуры печени для исключения метастатического поражения), таза и головного мозга;
 - е. КТ/МРТ ОБП с КУ с описанием IDFR;
 - f. При возможности проведение сцинтиграфии с 123-I-МЙБГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В случае наличия у ребенка первых 6-х месяцев жизни локализованного объемного образования надпочечника размерами менее **3 СМ ПРИ СОЛИДНОЙ СТРУКТУРЕ ОБРАЗОВАНИЯ И МЕНЕЕ 5 СМ ПРИ КИСТОЗНОЙ ФОРМЕ**, без компрессии окружающих органов по данным УЗИ ОБП/КТ ОБП с КУ/МРТ ОБПс КУ; отсутствии данных за метастатическое поражение по результатам клинического осмотра и инструментальных методов исследования (УЗИ/КТ/МРТ); **L1 СТАДИИ ПО INRGSS**; при удовлетворительном соматическом статусе, ребенок может быть оставлен под динамическим наблюдением в течение 12 мес. от выявления образования.

ИСКЛЮЧЕНИЕ: БИЛАТЕРАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ:

- 1. Размеры образования ≥5 см при кистозной форме; ≥ 3 см при солидной структуре;
- 2. L2 стадия по INRGSS;
- 3. Увеличение объема опухоли >50% при проведении динамического наблюдения; повышение уровня метаболитов катехоламинов мочи (ГВК и ВМК) >50%, не снижающееся до базового уровня в течение 12 недель (при возможности их оценки); объемное образование,

сохраняющееся к 12 мес. наблюдения размером> 2 мл (диаметр 1,6 см)

или любые размеры образования в случае повышения уровня метаболитов катехоламинов.

4. Подозрение на метастатическое распространение.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ОБСЛЕДОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ПРИ СОХРАНЕНИИ ОПУХОЛИ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕС. ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.

В случае сохранения объемного образования надпочечника у ребенка в течение 12 мес. динамического наблюдения или при появлении отрицательной динамики в более ранние сроки, проводится весь комплекс лабораторных и инструментальных обследований, указанных в разделе «Диагностика» и рассмотрение вопроса о хирургическом удалении.

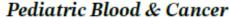
В случае ПОЛНОЙ РЕГРЕССИИ ОБРАЗОВАНИЯ надпочечника необходимо продолжить динамического наблюдение в объеме:

УЗИ ОБП, определения уровня онкомаркеров (НСЕ, ЛДГ) не реже 1 раза в год длительностью не менее 3-х лет.

В случае полной регрессии образования надпочечника, но сохранение повышения уровня онкомаркеров, необходимо проведение полного обследования.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ В ПРОЕКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Long-Term Outcome of Young Infants With Suspected Neuroblastoma following Observation as Primary Therapy: A Report From the Children's Oncology Group



2025г.



Тактика длительного динамического наблюдения за пациентами с локализованными образованиями надпочечников может быть безопасной и позволяет избежать необоснованного выполнения хирургического вмешательства

Включено в исследование n=83

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

2001-2010гг.

- 1. Возраст менее 6 мес.
- Размеры образования надпочечника ≤ 16 мл при солидной структуре и ≤65 мл при кистозой форме (≥25% кист)

n=56 - завершили наблюдение n=27 прекратили наблюдение досрочно (13потеряны из под наблюдения)

90 недель

УЗИ ОБП и оценка метаболитов катехоламинов мочи (ГВК и ВМК)

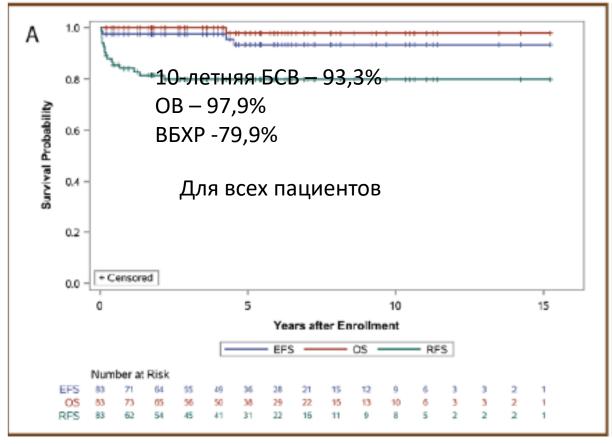
KT/MPT – 6 и 42 неделя

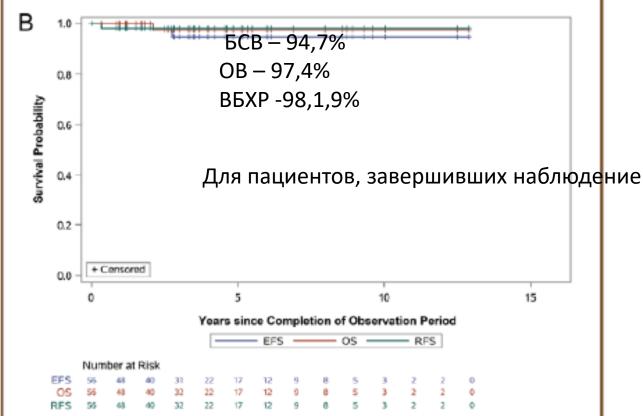
Показания к хирургической резекции:

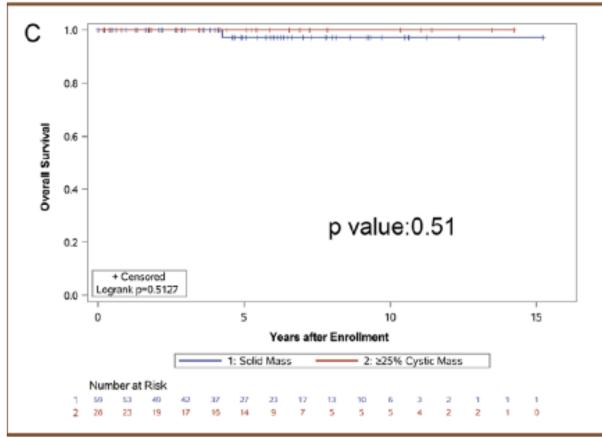
- 1. Увеличение объема образования ≥50%
- 2. После 90-недельного периода наблюдения резекция рекомендовалась для пациентов с остаточными массами более 2 мл или с повышеннымиуровнями катехоламинами независимо от объема массы

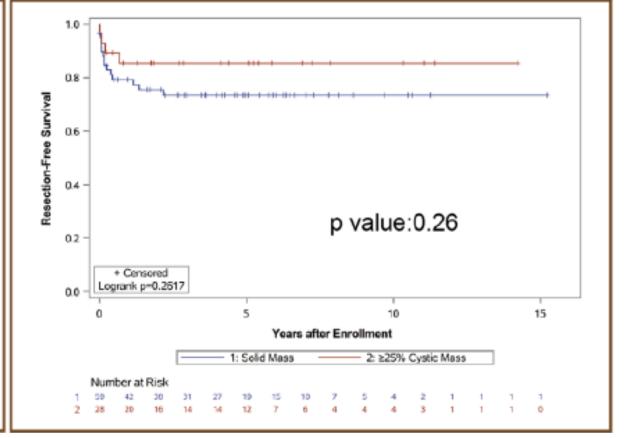
n=3 – прогрессия (4S, 2B, 4 стадии)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



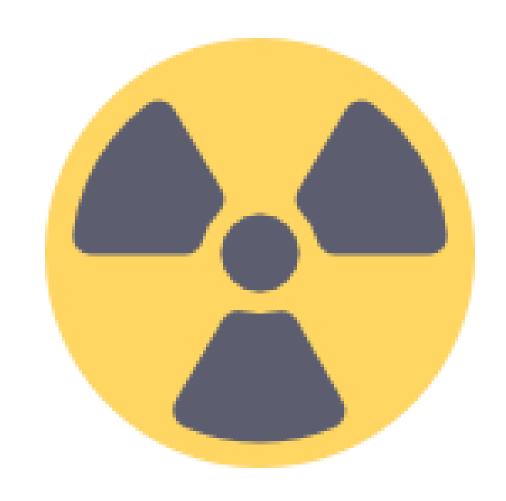






CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

РАДИОИЗОТОПНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



- Сцинтиграфия с 123-І-МЙБГ
- сцинтиграфия костей скелета с 99mTcфосфатными комплексами
- ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ
- ПЭТ/КТ с ДОПА

Рекомендуется в качестве альтернативы сцинтиграфии с ¹²³І-МЙБГ (при наличии такой возможности) рассмотреть возможность выполнения ПЭТ/КТ с радиофармацевтическими лекарственными препаратами, обладающими определенной специфичностью [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: так, ^{18}F -DOPA является прямым предшественником дофамина и по механизму своего накопления сходен с метаболизмом катехоламинов, поэтому ПЭТ с ^{18}F -

42

DOPA может стать хорошей альтернативой сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ для пациентов с нейробластомой.

Высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов на клетках нейроэндокринных опухолей, включая и клетки нейробластомы, дает возможность применять методы ядерной медицины с использованием ⁶⁸Ga, связанного с молекулой аналога соматостатина (DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE)[24, 25].

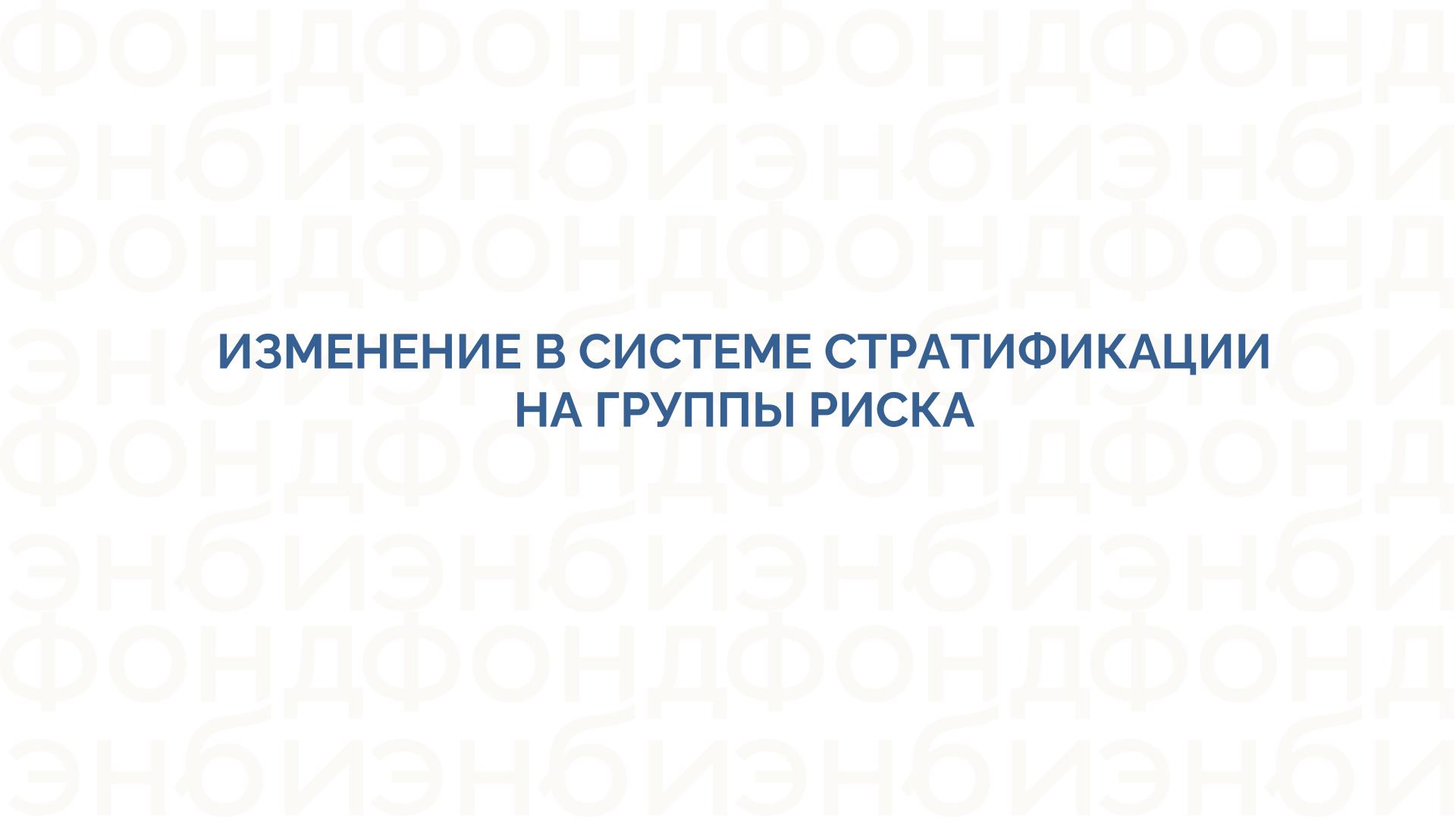
Метод мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA)

Определение числа копий гена МҮСN, короткого плеча хромосомы 1, а также других клинически-значимых хромосомных регионов и генов (ALK, 11q) может быть выполнено методом мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA) с использованием наборов SALSA MLPA P251, P252, P253. Анализ данных осуществляется в программном обеспечении Coffalyser.NET. Величина нормализованного соотношения сигналов от соответствующего локуса <0,75 интерпретируется как делеция, 0,75-1,25 — нормальное число копий, 1,25-3,00 — увеличение числа копий, >3,00 — амплификация.

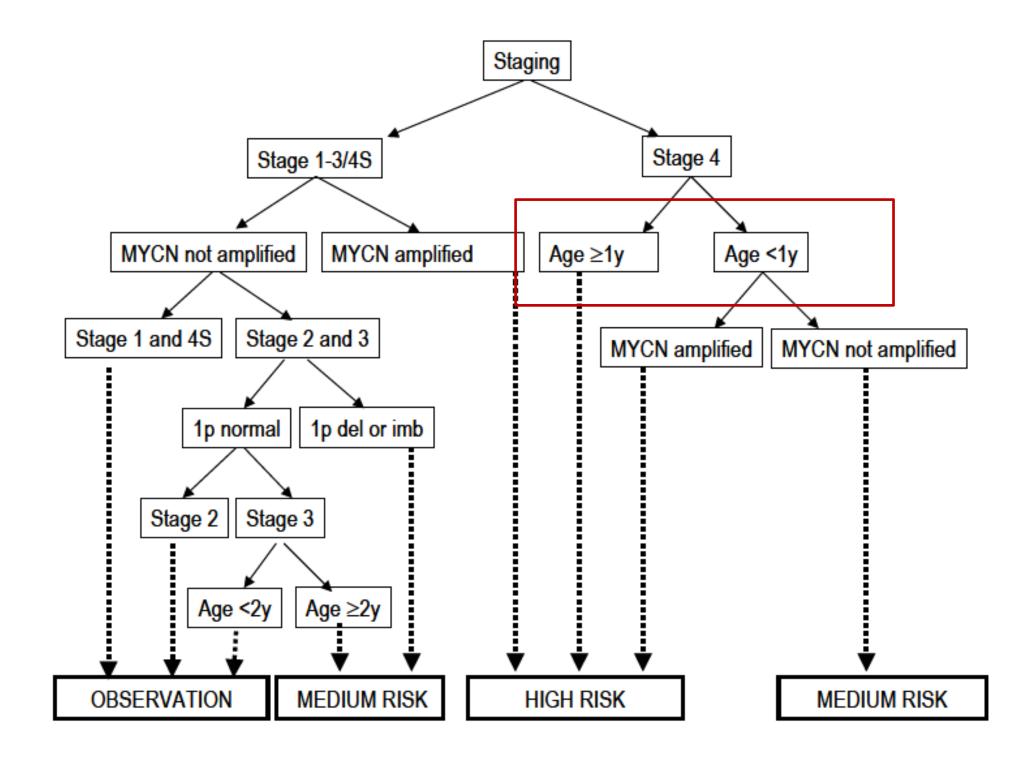
48

Для пациентов группы высокого риска, а также при развитии рецидива, прогрессии и рефрактерного течения заболевания целесообразно проведения молекулярно-генетического исследования для поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии. К ним, в первую очередь, относятся активирующие миссенс-мутации в тирозинкиназном домене ALK (p.F1174L, p.F1245V/C, p.R1275Q), которые могут быть выявлены методами аллель-специфической ПЦР или секвенирования по Сэнгеру. Отсутствие мутаций в «горячих точках» не исключает наличия других активирующих вариантов в гене ALK или редких потенциально таргетируемых аберраций (мутации в генах BRAF, PDGFRA и других). В связи с этим, при наличии технической возможности, рекомендуется проведение высокопроизводительного секвенирования ДНК, выделенной из ткани опухоли. Редким предиктивным маркером потенциальной эффективности ингибиторов ALK является амплификация соответствующего гена, которая может быть выявлена с помощью FISH или MLPA [30].

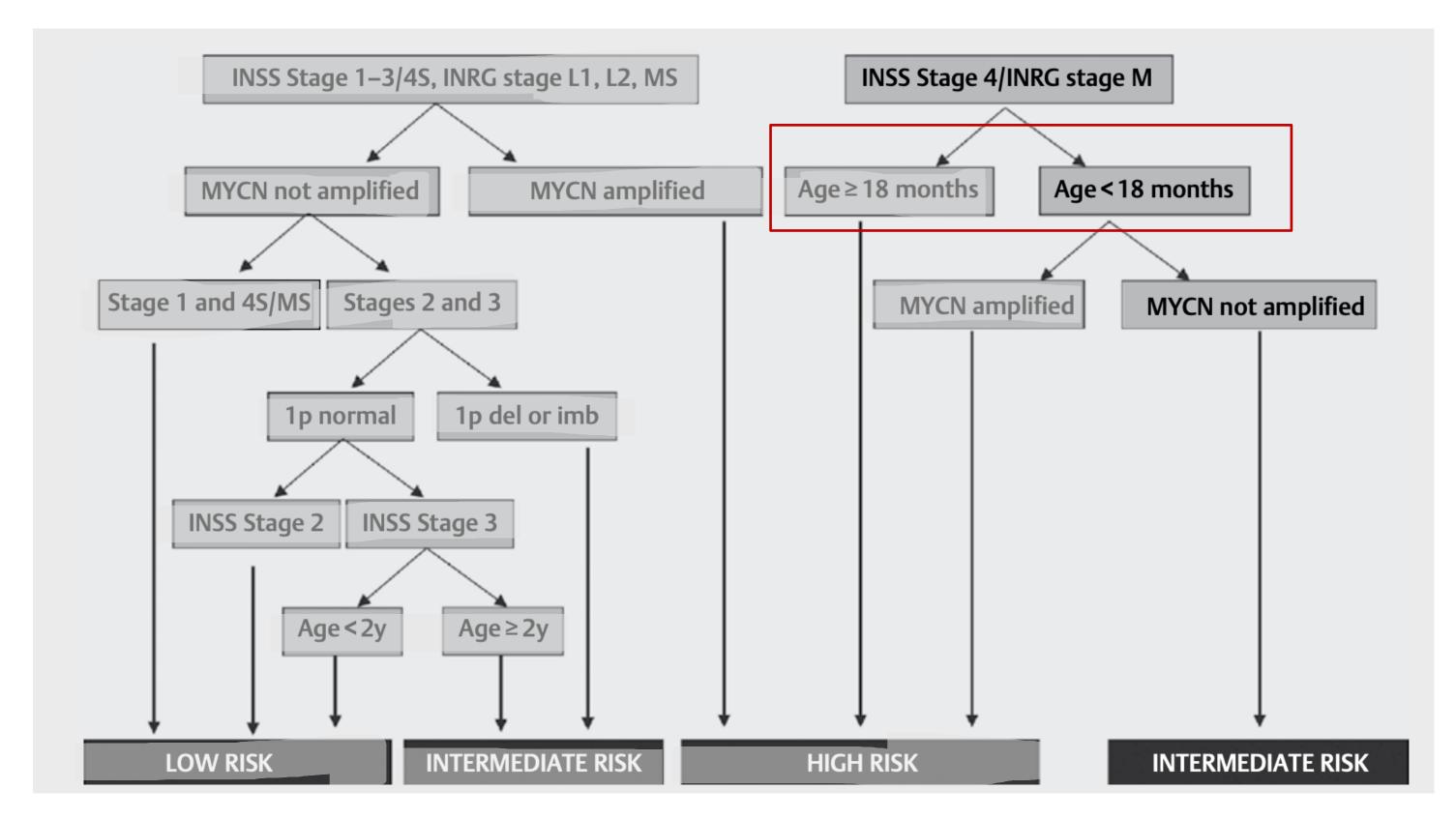
РЕКОМЕНДУЕТСЯ всем пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом НБ — молекулярногенетическое исследование на определение амплификации гена МУСN и делеции/дисбаланса 1р в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) для определения группы риска При невозможности выполнения инициальной биопсии опухоли или метастаза и при тотальной инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками (>60%), исследование может быть выполнено на препаратах костного мозга с последующем подтверждением на ткани опухоли при выполнение отсроченного хирургического лечения



9 NB2004 RISK GROUP DEFINITION



Стратификация на группы риска (GPOH 2017)



ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА:

- 1. Стадия 4 по INSS возраст 1 18 лет;
- 2. Амплификация гена MYCN не зависимо от стадии заболевания и возраста.

ИЗМЕНЕНИЯ

КОММЕНТАРИИ: пациенты с 1 стадией по системе стадирования INSS и L1 стадией по системе стадирования INRGSS и при наличие амплификации гена *MYCN* могут быть стратифицированы в группу промежуточного риска (с отказом от проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, GD2-иммунотерапии) в случае проведения всего комплекса диагностического обследования (включая обязательное выполнение сцинтиграфии с 123-ІМЙБГ или иных радиоизотопных методов исследования (см. выше) перед проведением хирургического вмешательства. Тактика ведения этих больных должна быть согласована с национальным/федеральным специализированным центром. Обязательным является наличие подробного протокола операции, подтверждающего макроскопически полное удаление опухоли и послеоперационной визуализации (МСКТ/МРТ), свидетельствующей об отсутствии остаточной опухоли.

ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА:

- 1. Стадия 4 по INSS возраст 1 18 лет;
- 2. Амплификация гена MYCN не зависимо от стадии заболевания и возраста.

ИЗМЕНЕНИЯ

КОММЕНТАРИИ: Пациенты с 4 стадией заболевания по системе стадирования INSS или М стадией по системе стадирования INRGSS в возрасте от 12 до 18 мес. при отсутствии амплификации гена MYCN и других сегментарных аномалий, подтвержденных методом MLPA, могут быть стратифицированы в группу промежуточного риска (с отказом от проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК и GD2 иммунотерапии). Тактика ведения этих больных должна быть согласована с национальным/федеральным специализированным центром.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

ИЗМЕНЕНИЯ

Возможен отказ от применения дифференцировочной терапии 13-цис-РК

ОБЯЗАТЕЛЬНО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ

• Рекомендуется только для пациентов 4 стадией заболевания по системе стадирования INSS или М стадией по системе стадирования INRGSS в возрасте от 12 до 18 мес. при отсутствии амплификации гена *МYCN* и других сегментарных аномалий, подтвержденных методом MLPA стратифицированным в группу промежуточного риска, и пациентам с 1 стадией по INSS и L1 по INRGSS при наличии амплификации гена *МYCN* (см. выше систему стадирования) с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска без признаков прогрессирования после завершения 4 курсов терапии по схеме N7, проведение дифференцировочной терапией #изотретиноином [13, 39, 44].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

Решение вопроса о проведение дифференцировочной терапии #изотретиноином для пациентов с НБ группы промежуточного риска остается на усмотрение центра, проводящего терапию данному пациенту.

ИЗМЕНЕНИЯ

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ИНДУКЦИОННОГО ЭТАПА ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМ ОТВЕТОМ* ПОСЛЕ 4-6 КУРСОВ ПХТ

• Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска, достигших после 4-6 курса индукционной терапии по данным контрольного обследования смешанный ответ (СО) или стабилизация (СТ) в рамках критериев оценки ответа на терапию (таб. 7.7.1) проведение интенсификации индукционного этапа лечения на основе курсов с применением препаратов #иринотекан** и #темозоломид**; #иринотекан**, #темозоломид** и #бевацизумаб**, #топотекан** и #темозоломид**; #топотекан** и циклофосфамид**, или других комбинаций химиопрепаратов применяющихся при лечении рецидива заболевания, или применения химиоиммунотерапии (ПХТ и динутуксимаб бета), с оценкой ответа после 2-4 курсов (максимальное количество курсов 6). В случае отсутствия ответа на интенсификацию индукционной терапии

необходима консультация национального/федерального центра [47, 76,77]. Схемы терапии описаны в приложение А3.2.

*Неудовлетворительный ответ:

- 1. Смешанный ответ
- 2. Стабилизации

!!! В соответствии к критериями системы оценки ответа

Иринотекан/темозоломид/ динутуксимаб бета

2-4 курса

ПЕРВИЧИНО-РЕФРАКТЕРНАЯ НЕЙРОБЛАСТОМА







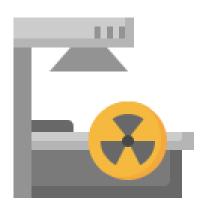
Клинические рекомендации РФ 4 TEMIRIdinutuximab beta

2-6 курсов иринотекан/темозоломид/динутуксимаб+ GM-CSF (оценка ответа после каждых 2-х курсов терапии)

Интенсификация индукции

• Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска, достигших после 4-6 курса индукционной терапии по данным контрольного обследования смешанный ответ (СО) или стабилизация (СТ) в рамках критериев оценки ответа на терапию (таб. 7.7.1) проведение интенсификации индукционного этапа лечения на основе курсов с применением препаратов #иринотекан** и #темозоломид**; #иринотекан**, #темозоломид** и #бевацизумаб**, #топотекан** и #темозоломид**; #топотекан** и циклофосфамид**, или других комбинаций химиопрепаратов применяющихся при лечении рецидива заболевания, или применения химиоиммунотерапии (ПХТ и динутуксимаб бета), с оценкой ответа после 2-4 курсов (максимальное количество курсов 6). В случае отсутствия ответа на интенсификацию индукционной терапии необходима консультация национального/федерального центра [47, 76,77]. Схемы терапии описаны в приложение АЗ.2.

ЭТАП КОНСОЛИДАЦИИ



Показания для ТГСК – отсутствие прогрессии заболевания

ИЗМЕНЕНИЯ

Несколько схем высокодозной химиотерапии, в том числе одиночная и тандемная ТГСК (!!! На усмотрении клиники проводящей ТГСК)

промежуточного риски».

В рамках рекомендаций оригинального протокола NB-2004 облучение метастатических очагов (даже метаболически активных) в рутинной практике не проводится.

Однако в случае сохранения солитарного метаболически активного очага, подтвержденного данными КТ/МРТ, сцинтиграфии с МЙБГ, ПЭТ/КТ с ФДГ или другими радиоизотопными методами исследования, локальная лучевая терапия может рассматривается в качестве дополнительной терапевтический опции. Показания к ДЛТ определяются строго индивидуально при проведении медицинского консилиума.

Применяются РОД 1,5-1,8 Гр, СОД 21 Гр в зависимости от локализации и близости критических структур.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ — НА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНУЮ ОСТАТОЧНУЮ ПЕРВИЧНУЮ ОПУХОЛЬ ОПУХОЛЬ (СРОКИ НАЧАЛА ЛТ ЗАВИСЯТ В ТОМ ЧИСЛЕ И ОТ РЕЖИМА ВХТ)

ЭТАП ПОСТКОНСОЛИДАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (13-ЦИС-РК И ИММУНОТЕРАПИЯ)

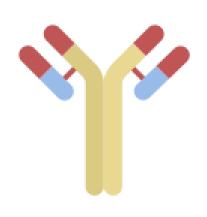
ИЗМЕНЕНИЯ

ИММУНОТЕРАПИЯ ДИНУТУКСИМАБОМ БЕТА

• Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска в возрасте 12 мес. или старше, достигшим ПО, ОХЧО, ЧО на индукционный этап терапии (стандартная индукционная терапия или интенсификация индукции), после завершения ВХТ с последующей ауто-ТГСК проведение иммунотерапии GD2-моноклональными антителами (динутуксимаб бета) (сопроводительная терапия и критерии отмены динутусимаба бета представлены в приложении АЗ.З) с или без #изотретиноина (схема приема #изотретиноина указана ранее) [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Показано применение антител динутуксимаба бета в виде 5 циклов с интервалом между курсами длительностью 36 дней. Препарат вводится непрерывной инфузией в течение 10 дней. Суммарная курсовая доза - 100 мг/м2, разовая доза - 10 мг/м2/день. Суммарно запланировано проведение 5 курсов

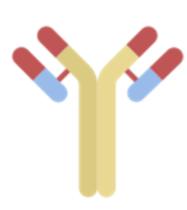


ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАЧАЛА ИММУНОТЕРАПИИ 60-100 ДНИ ОТ АУТО-ТГСК

С ИЛИ БЕЗ #ИЗОТРЕТИНОИНА

РАСЧЕТ ДОЗЫ ДИНУТУКСИМАБА БЕТА ПРОИСХОДИТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОЩАДИ ТЕЛА ИЛИ МАССЫ ПАЦИЕНТА:

- Пациенты с массой тела >12 кг расчет дозы динутуксимаба бета в соответствии с площадью поверхности тела 10 мг/м2/сут. Суммарная доза динутуксимаба бета, вводимая за цикл, составляет 100 мг/м2 поверхности тела.
- Пациенты с массой тела <12 кг и > 5 кг расчет дозы динутуксимаба бета происходит на массу тела (кг) 0,33 мг/кг/сут. Общая доза динутуксимаба, вводимого за цикл, составляет 3,3 мг/кг массы тела.



КАТЕГОРИИ ДЕТЕЙ С КРИТЕРИЕМ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ:

1. Иммунотерапия в фазе постконсолидации при достижении по меньшей мере **ЧАСТИЧНОГО ОТВЕТА** на индукционную терапию



- 3. Иммунотерапия для пациентов с **РЕЦИДИВАМИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ**
- а) <u>достижение стабилизации любыми доступными</u> методами

2. Иммунотерапия для **РЕФРАКТЕРНЫХ ПАЦИЕНТОВ** с нейробластомой вне зависимости от остаточного заболевания

4. Химиоиммунотерапия в **ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ** у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ИЗМЕНЕНИЯ

• МРТ головного мозга с КУ после 6 -го курсов индукционной терапии, перед началом иммунотерапии и далее каждые 6 мес. и перед завершением терапии и далее (после завершения терапии) (1 раз в 6 мес.)



ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор схемы противорецидивной терапии осуществляется в соответствии с внутренними рекомендациями клиники.

- **√** ΠXT
- ✓ ПХТ+ИММУНОТЕРАПИЯ
- ✓ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- ✓ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
- ✓ ЛЕЧЕНИЕ ЦНС-РЕЦИДИВОВ
- ✓ TΓCK
- ✓ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (МЕТРОНОМНАЯ ТЕРАПИЯ, ИММУНОТЕРАПИЯ, МОНОТЕРАПИЯ ТЕМОЗОЛОМИДОМ)

Спасибо!

