

NB 2004- М (модифицированный)
Протокол по диагностике и лечению
нейробластомы
ГУ РНПЦДОГ
Дата начала протокола 16.04.2008

1

NB2004 GENERAL OVERVIEW

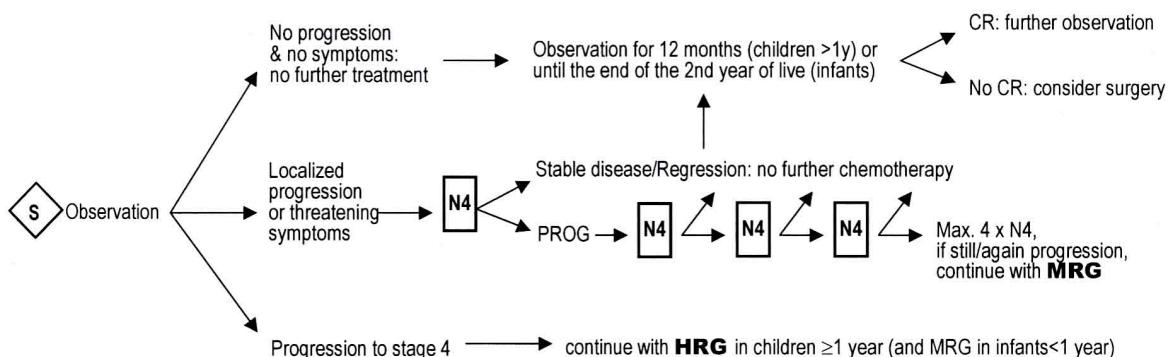
OBSERVATION GROUP (OG)

stage 1, 0-21 years, no MYCN-amplification

stage 2, 0-21 years, no MYCN amplification

stage 2, 0-2 years, no 1p aberration, no MYCN amplification

stage 4S, 0-1 year, no MYCN-amplification



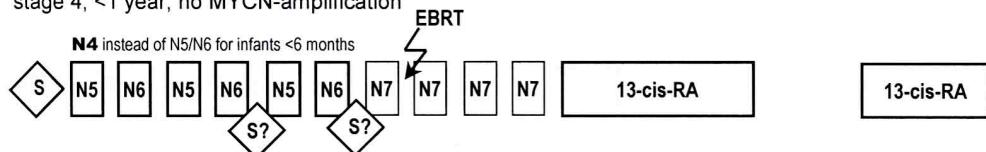
MEDIUM RISK GROUP (MRG)

stage 3, ≥2 years: no MYCN-amplification

stage 3, 0-21 years, 1p aberration, no MYCN-amplification

stage 3, 0-21 years, 1p aberration, no MYCN amplification

stage 2, >21 years, tp aberration, no MYCN



HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, >1-21 years.

Any stage, age 0-21 years, presence of MYCN amplification

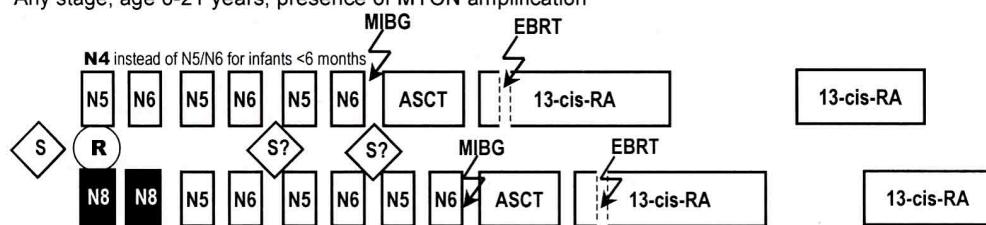


Figure 1: Overview over NB2004 treatment (S=surgery, R=randomization, N4/5/6/7/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

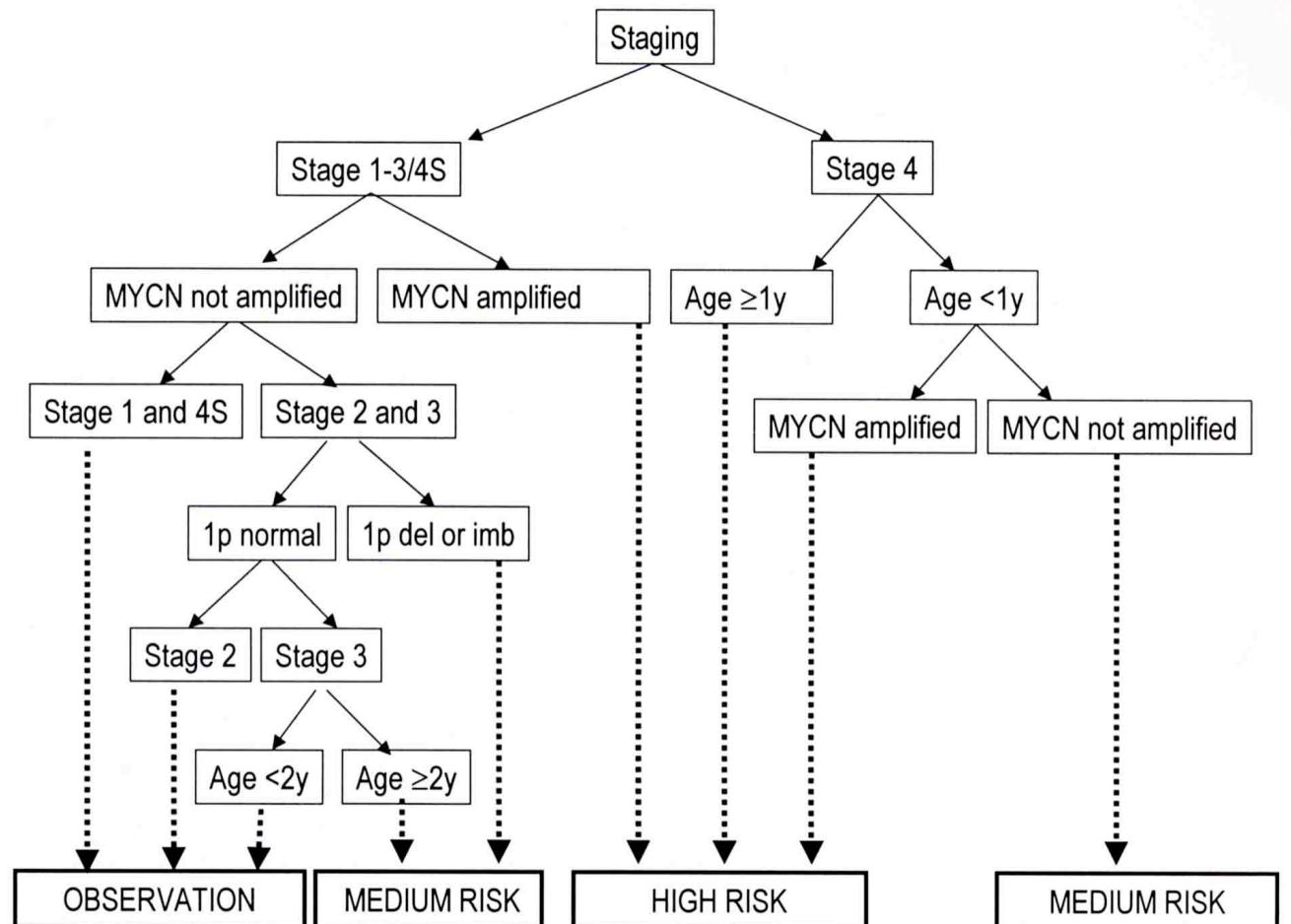


Figure 2: Risk group classification in NB2004

Протокол NB 2004- M (общие сведения).

Дифференцированное лечение нейробластомы у детей в зависимости от биологических особенностей опухолевых клеток с помощью комбинированного лечения (хирургического, полихимиотерапии и лучевой терапии) и консолидирующей терапии 13-cis ретиноивой кислотой (протокол основан на предыдущем немецком протоколе NB97, с модификациями NB 2004, адаптированными к условиям в Республике Беларусь).

Первичная цель протокола:

Улучшить долгосрочную выживаемость и процент выздоровления детей с нейробластомой путем применения дифференцированного комбинированного лечения (хирургического, полихимиотерапии и лучевой терапии) и консолидирующей терапии 13-cis ретиноивой кислотой.

Вторичные цели:

Группа благоприятного прогноза

- Увеличить число пациентов с нейробластомой, не получающих какую либо постоперационную химиотерапию, используя расширение определения группы наблюдения исключая пациентов с N-MYC амплификацией и 1 р аберрациями, и возраст старше 2-х лет при (при 3 стадии)
- Управление опухоль ассоциированными симптомами или прогрессией резидуальной опухоли, используя мягкую химиотерапию.

Группа среднего риска

- Средняя группа риска включает всех пациентов с локализованной формой со значительным риском рецидива /прогрессии или смерти. Протокол лечения NB2004 интенсифицирован по сравнению с предыдущим трайлом NB97. Целью является бессобытийная выживаемость. Ожидается результаты, превышающие данные группы исторического контроля указанные на странице 18. События определяются как: смерть от любых причин, случаи любых отдаленных метастазов, повторное появление первичного очага после ответа или рост остаточной массы, превышающий 25%, после частичного ответа в соответствии с критериями INSS.

Группа высокого риска

- Цель для NB2004-М высокой группы риска улучшить результаты предыдущего NB 1999 02 протокола для лечения группы высокого риска, до этого использовавшегося в ГУ РНПЦДОГ. Все пациенты, получившие ТКМ, получают биотерапию 13-cis ретиноивой кислотой.

Нейробластома, развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста и встречается в 7-10% всех злокачественных новообразований у детей. Это самая частая солидная опухоль экстракраниальной локализации у детей до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6-8 случаев на миллион детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года. В 72% нейробластома

локализуется в забрюшинном пространстве (в мозговом слое надпочечников и симпатических ганглиях), в 22% – в заднем средостении, реже – в шейной и пресакральной областях.

Нейробластома (НБ) повергает клиницистов в растерянность с момента первого ее описания Wright в 1910 году. Возможность спонтанной регрессии НБ и ее созревания или превращения в доброкачественную ганглионеврому была описана Cushing и Wolbach в 1927 году. Первичные и метастатические очаги НБ бывают, устойчивы ко всем попыткам лечения, иногда неуклонно растут и приводят пациента к гибели. Кроме того, из всех опухолей у детей с НБ имеется самый широкий набор клинических проявлений и перанеопластических симптомов. Понимание этого загадочного и пугающего заболевания продвигается через познавание генетических и биологических признаков, которые имеют диагностическую и прогностическую ценность.

К таким признакам относится N-MYC амплификация. Она возникает в 30-40% случаев генерализованных форм НБ, и только в 5-10% случаев локализованных форм или при стадии IV-S. Она отсутствует во всех случаях ганглионевром. Дети, в опухоли которых имеется амплификация N-MYC, обычно не реагируют на стандартную терапию. Следующим, наиболее часто ассоциируемым с прогнозом заболевания фактором, является число клеточных хромосом НБ, отраженное в индексе ДНК, опухоли с гипердиплоидным содержанием ДНК чаще ассоциируются с меньшей стадией заболевания и хорошим ответом на отдельные химиопрепараторы (циклософан и доксорубицин), чем опухоли с диплоидным содержанием ДНК. Делеция или перестройка короткого плеча хромосомы 1p обнаруживается очень часто (70% околодиплоидных нейробластом), и она может представлять делецию (или потерю гетерозиготности) гена супрессии опухоли. Наличие aberrаций 1p также связывают с худшим прогнозом заболевания. Унивариантная и мультивариантная оценка прогностического значения этих биологических феноменов проводилось в многочисленных европейских (EINS., ESNG, UKCCSG, NB 90-97 и т.д.) и американских трайлах (POG, SSGS).

Традиционно прогноз при нейробластоме в первую очередь определяется возрастом пациента и стадией болезни, причем ранний возраст является благоприятным фактором. Больные с локализованной нейробластомой (I-II стадии) выживают в 92%, при III стадии заболевания шансы на выживание ухудшаются до 66%, 5-9 летняя выживаемость пациентов с метастатической болезнью составляет всего 11%. Применение высокодозной полихимиотерапии в сочетании с аутотрансплантиацией костного мозга, улучшает 2-5-летнюю безрецидивную выживаемость детей с IV стадией нейробластомы до 30-50%. Особо следует подчеркнуть благоприятный прогноз при IV S – стадии у детей до года. В этих случаях помимо первичной опухоли, локализующейся, как правило, в надпочечнике, имеются множественные метастазы в печени, костном мозге (до 10%), но без поражения скелета.

Предпосылки к переходу на новый протокол лечения.

По данным нашего центра, за 10 летний период было пролечено 115 пациентов с нейробластомой. В ГУ РНПЦДОГ для лечения пациентов с нейробластомой применяются следующие протоколы лечения: NB 1999 02 (для пациентов старше года с 4 стадией заболевания); UK CCSG\ENSG\POG Trial: ENSG 9.NEUROBLASTOMA STAGE 2B\3 (NB 9502) (для пациентов с 3 и при прогрессировании 2 стадии); протокол EINS (протокол для детей до 1 года), пациенты с первой стадией заболевания получают только хирургическое лечение.

Результаты лечения оценивались у группы протокольных и наблюдаемых пациентов. Общая выживаемость (OB) всех больных нейробластомой (n=100) за исследуемый период составила $0,69 \pm 0,05$ с медианой наблюдения 48,9 месяцев и бессобытийная заболеваемость (BCB) – $0,63 \pm 0,05$. с медианой наблюдения 44,7 месяца (от 14 дней до 10,6 лет).

10-летние показатели OB и BCB в группе 1 благоприятного прогноза (стадии 1,2,4S) составили 1,00 и $0,94 \pm 0,04$ соответственно, что было статистически достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе 2 промежуточного риска ($0,70 \pm 0,09$ и $0,61 \pm 0,09$) и в группе 3 высокого риска ($0,32 \pm 0,08$ и $0,27 \pm 0,08$ соответственно). Медианы наблюдения для OB и BCB: группа 1 – 61,2 и 61,8 месяцев, группа 2 – 31,5 и 31,6 месяцев, группа 3 – 16,3 и 15,3 месяца.

Во всем мире основной проблемой в лечении данного заболевания является - улучшения результатов лечения пациентов высокой группы риска.

При анализе литературных данных о применяемых в мире протоколах лечения нейробластомы, современных подходах к терапии пациентов высокой группы риска было отмечено, что немецкая группа исследователей (протокол NB97) достигла наиболее высоких результатов 5-летней бессобытийной выживаемости, по сравнению с другими исследовательскими группами, смотри таблицу

Национальная группа	Протокол	Число пациентов	EFS	OS	Литературный источник
Austria	A-NB 94	28		43%	Med.Ped.Onc. 1997
France	LMCE-1 LMCE-3	72 99	8% 29%		J of Clinical Oncology 2000: 468
Germany	NB -85 NB -90 NB -97	135 206 226	17%(10-y) 23% 40% (5-y)	20% 25% 50%	Klin.Padiatrie 1990 Cancer Lett 2003;197: 11-7
Italy	NB -85 NB -89 NB -92	106 76 170	18% 17% 16%	27% 26% 28%	J of Clinical Oncology 2003;1592-1601
Spain	N-I-87 N-II-92	60 72		24% 30%(4-y)	Eur.J.Cancer 1995
UK	ENSG-5 - OPEC/OJEC -COJEC	130 125	17.7% 31.3%	17.7% 31.3%	Med. Pediatr Oncol 2001;36:239-42
USA	CCG 3891	434	30%		N Engl J Med.1999 341:

Mattay 1999			(3-y)		1165-73
Japan Kaneko Режим A1 (1985-1991) Режим A3 (1990-1999)	N-myc <10 N-myc ≥10 N-myc <10 N-myc ≥10	58 22 133 88	33.3%(5- y) 23.2% 32% 36%		J Pediatr Hematol Oncol 2002;613-21

В протоколе NB 2004 отражены походы к лечению пациентов всех групп риска, стратификация основана не только на стадии болезни и возрасте, но на биологических особенностях опухоли, имеющих доказанное прогностическое значение (что отражает современные мировые тенденции).

Кроме того, в лечение включена консолидирующая терапия 13-cis ретиноивой кислотой, которая является индуктором дифференцировки нейробластов. К включению этого препарата в протоколы лечения нейробластомы склоняются многие мировые исследовательские группы, его эффективность в профилактике рецидивов заболевания доказана в рандомизированных исследованиях группы CCG (1999); NB 97 (2003).

Учитывая выше изложенное, было принято решение принять за основу протокол для лечения нейробластомы у детей в РНПЦДОГ протокол NB 2004.

Исходя из приведенных данных и собственного опыта были внесены существенные изменения к походам к лечению нейробластомы у детей в ГУ РНПЦДОГ, базирующийся на основных современных концепциях лечения нейробластомы:

1. Стратификация по группам риска с использованием современных знаний о биологии опухолевых клеток.
2. Расширение числа пациентов включенных в группу наблюдения, за счет пациентов с 3 стадией в возрасте до 2-х лет, не имеющих неблагоприятных цитогенетических признаков.
3. Более интенсивное лечение группы среднего риска, продление терапии за счет внедрения поддерживающего лечения низкими дозами циклофосфана и консолидирующей терапии 13-цис ретиноивой кислотой.
4. Изменение индукционной терапии в группе высокого риска, использование нового режима кондиционирования при проведении ауто-ТКМ.
5. Внедрение консолидирующей терапии 13-cis ретиноивой кислотой, для профилактики ранних рецидивов заболевания.
6. Лечение пациентов всех групп риска в рамках единого протокола

Сроки выполнения протокола

В протокол включаются больные с 1.04.08 . Среднее количество пациентов 10-15 в год. Выполнение протокола планируется в течение 5 лет. Количество пациентов за 5 лет 60.

Введение

1. Группа наблюдения введение

1.1 Основные результаты для нейробластомы низкой группы риска

В основном, прогноз при 1-3/4S стадии нейробластомы прекрасный (рисунок 1). У новорожденных спонтанная регрессия возможна при локализованных стадиях и при 4S стадии болезни.^{8,21,25,97}. В NB-95 S трайле, среди 55 пациентов имевших резидуальную опухоль после операции, мы наблюдали спонтанную регрессию без химиотерапии у 30 пациентов. Регрессию локализованной опухоли отмечали также у детей 1 года жизни.^{25,70} Особенno пациенты со 2 стадией имеют хороший прогноз после операции, без другого вида терапии, независимо от возраста.¹¹⁶ При гипердиагностике локализованных нейробластом, найденных при скрининговых программах отмечено достаточной числа спонтанных регрессий во время и после окончания первого года жизни также.^{144,147,176}

Вследствие этих убедительных данных, NB-2004 трайл расширил группу наблюдения, включив пациентов со 2 стадией болезни независимо от размера остаточной опухоли, и стадию 3 нейробластомы до 2-х летнего возраста, не имеющих молекулярных маркеров группы риска (т.е. N-MYC амплификации и aberrаций в хромосоме 1p).

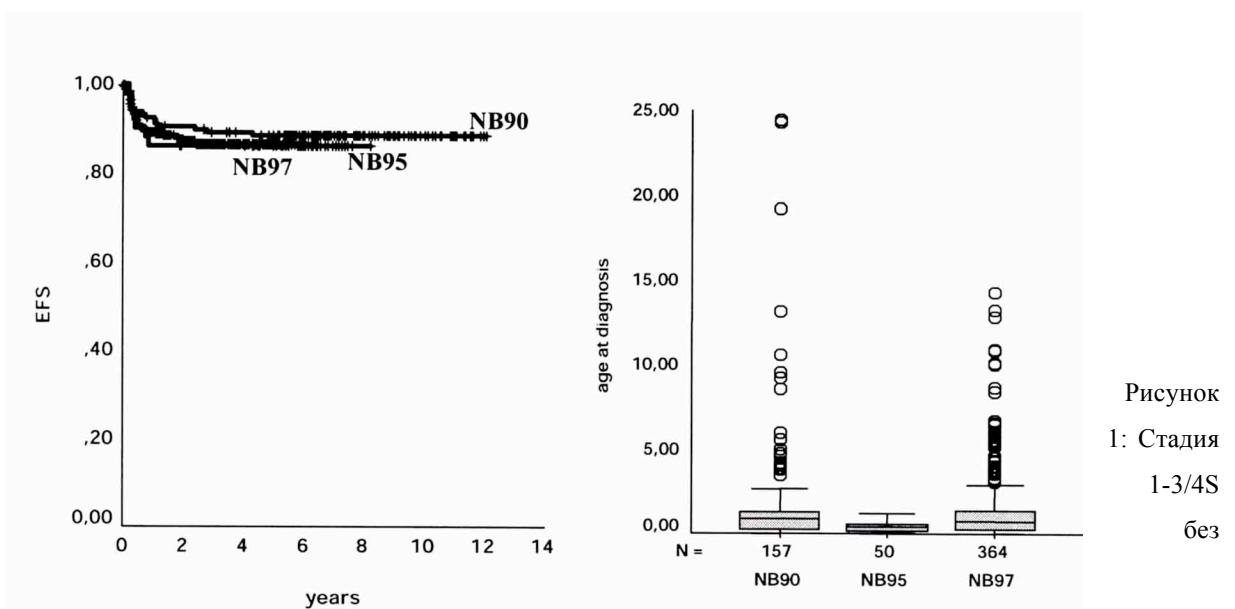


Рисунок
1: Стадия
1-3/4S
без

химиотерапии в трайлах NB90-95. С лева EFS схема: NB90 n= 157 5-y- EFS 88 \pm 3%,., NB95 n= 50 5-y- EFS 86 \pm 5%, NB97 n=364 5-y- EFS 86 \pm 2%. , long rank p =. 742 ; OS не показана (. NB90 5-y- OS 97 \pm 1%., NB95 5-y- OS 98 \pm 2%, NB97 5-y- OS 97 \pm 1%, С права: распределение по возрасту данных пациентов).

1.2 Целесообразность расширения возрастного определения в группе наблюдения.

В основном, возраст является важным фактором риска при нейробластоме. Рисунок 2 демонстрирует бессобытийную выживаемость для стадий 1-3/4S, без N-MYC амплификации в зависимости от вида терапии. Возраст имеет меньшее значение для пациентов с 1-2 стадией нейробластомы. Но для стадии 3, пациенты старше 2-х лет имеют худший прогноз чем более юные с 3-ей стадией (рисунок 3). Следовательно,

пациенты с 3 стадией до 2-х летнего возраста включены в группу наблюдения. Все пациенты с 1-2 стадией независимо от возраста и размера остаточной опухоли включены в группу наблюдения.

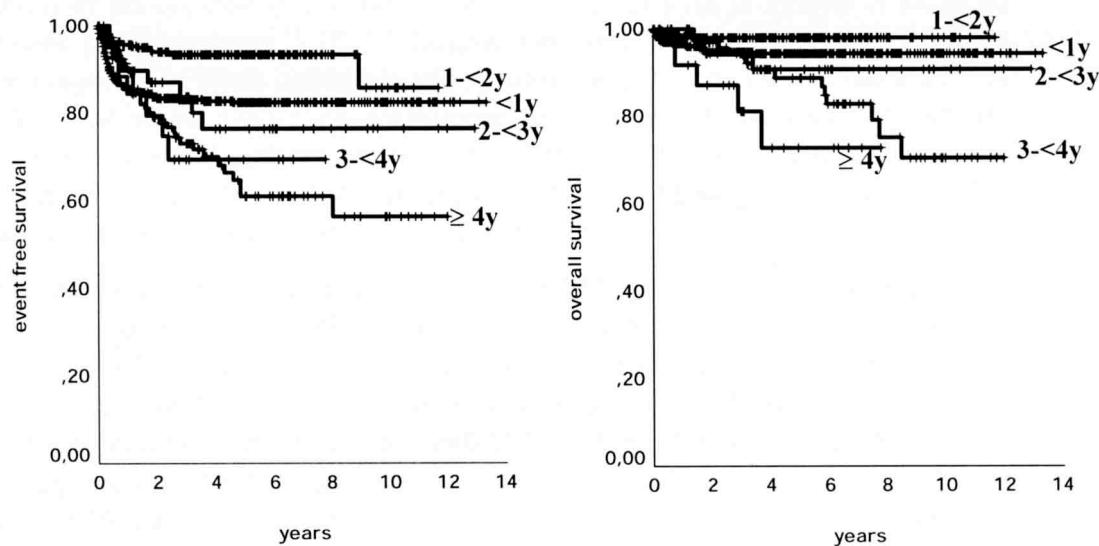


Рисунок 2: EFS и OS для 908 пациентов со стадиями 1-3/4s нейробластомы в трайалах NB90-97 с нормальным статусом по N-MYC в возрасте (0-1 год n = 244, 2-<3 года n = 40, 3-<4 года n = 28, и ≥4 года n = 113) независимо от назначения и интенсивности химиотерапии: слева EFS ($p<0.001$) и справа OS ($p<0.001$).

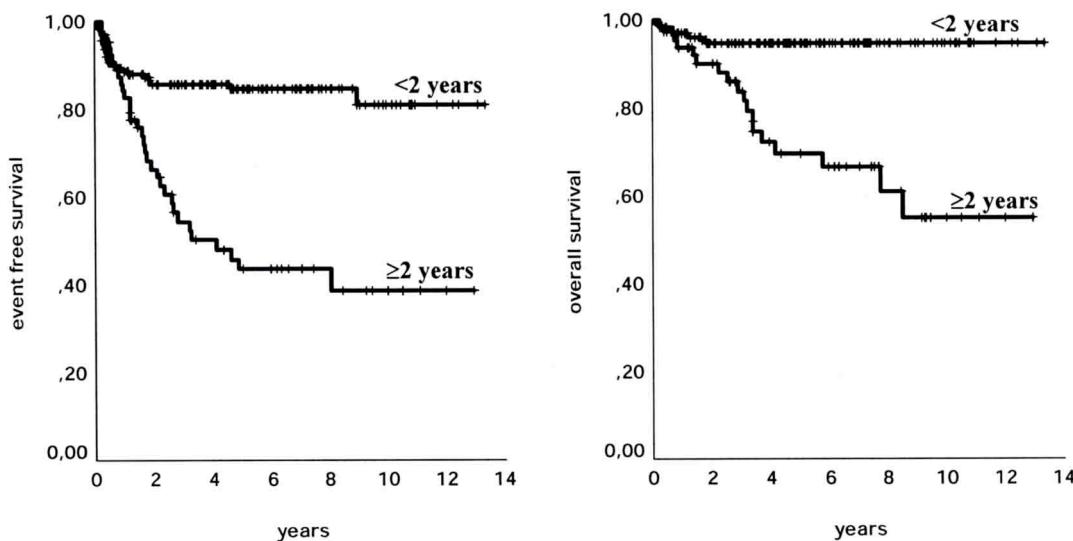


Рисунок 3: результаты 227 пациентов с 3 стадией нейробластомы в трайалах NB90-97 с нормальным N-MYC-статусом в возрасте (<2-х лет n= 161 vs. ≥2 years n = 66) независимо от назначения и интенсивности химиотерапии: слева EFS (3-y EFS $86\pm3\%$ vs. $54\pm7\%$, long rank $p<0.001$) и справа OS (3-y OS $95\pm1.8\%$ vs. $84\pm5\%$, long rank $p<0.001$).

Известно, некоторые события и смерти произошли позже, чем через 3 года после постановки диагноза.

1.3 Целесообразность учета молекулярных маркеров у пациентов с нейробластомой низкой группы риска.

1.3.1 Унивариантный анализ

Амплификация N-MYC (NMA) хорошо известный индикатор плохого прогноза как для локализованных, так и для метастатических нейробластом.^{11,140,148} Несмотря на интенсивное лечение локализованных NMA опухолей, пациенты имеют неудовлетворительный прогноз. В немецких трайлах NB, 3-х летняя EFS у 89 пациентов со стадиями 1-3/4S с NMA была только 43±6% по сравнению с 910 пациентами без NMA 86±1% ($p<0,001$). OS пациентов с NMA 61±6% по сравнению с пациентами без NMA 96±1% ($p<0,001$). Следовательно, все пациенты с NMA включены в группу высокого риска в трайле NB2004.

Аберрации 1 хромосомы часто совпадают с NMA^{41,107} но это группа пациентов без NMA то с патологией 1 хромосомы. Caron et al установили плохой прогноз для пациентов с 1,2 и 4s стадиями с 1p-делецией при унивариантном анализе (3-х летняя EFS 35±15% для делеции 1p невзирая на **N-MYC** статус по сравнению с 100% для нормы по 1 p $p<0,001$) и мультивариантный анализ (фактор риска 6.7, $p<0,001$)²². Maris et al говорят о 3-х летней EFS 48,4% для пациентов с 1 p делецией независимо от **N-MYC** статуса по сравнению с 77,3% для нормы по 1p ($p<0,001$) и установили фактор риска при мультивариантном анализе 1.9 $p=0,005$.¹⁰⁷

Оценка 1p статуса может быть выполнена с помощью ПЦР или FISH технологии. ПЦР -непригодна для определения 1p делеции у гомозигот. Она может дать ложно нормальный результат, если содержание опухолевых клеток низкое в исследуемом образце. FISH анализ - позволяет различить опухолевые клетки и нормальные, независимо от гетерозиготного статуса. Он позволяет определить новую черту 1p-дисбаланс (т.е по меньшей мере 2 интактные хромосомы 1p и дополнительное вариабельное число делетированных копий хромосомы 1p). В группе пациентов с нейробластомой, неразделенных на стадии оцененных FISH технологией, пациенты с 1p дисбалансом (3-х летняя EFS 41±15%) имеют такой же плохой прогноз как и пациенты с 1p делецией (3-х летняя EFS 33±15%) по сравнению с нормой по 1p (3-х летняя EFS 70±5%).¹⁵³ Анализ 233 пациентов со стадией 1-3/4s без NMA анализируемых с помощью FISH технологии по 1p статусу продемонстрировал лучшую EFS(long rank $p<0.001$) OS (long rank $p=0.027$) для пациентов с нормой по 1p ($n=215$) по сравнению с делециями или дисбалансом по 1p ($n=18$ NB90-97, не опубликованные результаты).

Аберрации хромосомы 11q определены как фактор плохого прогноза при нейробластоме.^{53,71,105,106,152} Spitz et al представил тренды о лучшей EFS для пациентов с нормой по 11q ($n=103$ 3-х летняя EFS 63±7%) по сравнению с пациентами с 11q делецией ($n=30$ 3-х летняя EFS 42±13%) и 11q дисбаланс($n=12$ 3-х летняя EFS 38±12%, $p=0.086$). Для стадий 1-3/4S без NMA, различие между нормальной 11q (3-х летняя EFS 84±6%) и патологией 11q (3-х летняя EFS 43±18%) достоверны ($p<0.001$)¹⁵².

Анализ 230 пациентов с 1-3/4s , без NMA, для 11q статуса показал лучшую EFS (long rank $p<0.001$) и OS (long rank $p=0.011$) для пациентов с нормой по 11q ($n=207$) по сравнению с делециями или дисбалансом по 11q ($n=23$ NB90-97, не опубликованные результаты).

Аберрации 3р - описаны как, имеющие прогностической значение при нейробластоме¹⁵². Среди 157 пациентов со стадиями 1-3/4S, без NMA, лучшая EFS (long rank $p=0.268$) для пациентов с нормой по 3 p ($n=149$) по сравнению с делециями или дисбалансом по 3p ($n=8$). Мы можем продемонстрировать высокую частоту событий у пациентов с патологией 3p, но серьезные события (метастатический рецидив или смерть от заболевания) наблюдались в группе с нормой по 3p (NB90-97, неопубликованные результаты).

Экспрессия TrkA описаны корреляции с хорошим прогнозом^{36,119,158}. Анализ наших пациентов с со стадиями 1-3/4S, без NMA, выявил плохой прогноз у пациентов без TrkA экспрессии (n=39 3-х летняя EFS 54±9%) по сравнению с пациентами с наличием экспрессии TrkA (n=221 3-х летняя EFS 88±2%, p<0.001, неопубликованные данные NB90-97). Так как, Trk определение не стандартизировано и также по экономическим причинам, NB2004 трайл не использует TrkA, как стратификационный параметр.

Отсутствие экспрессии CD44 корелирует с плохим прогнозом, но CD44 экспрессирован в более 90% случаев на локализованных формах нейробластомы^{51,93}. Среди пациентов NB90-97 мы отметили низкую EFS для наших пациентов с со стадиями 1-3/4S, без NMA, (n=11 3-х летняя EFS 36±14%), по сравнению с пациентами с CD44 экспрессией (n=251 3-х летняя EFS 85±2%, p<0.001). Но большинство серьезных событий и большинство смертей связанных с заболеванием были отмечены у пациентов с нормой по CD44. Так как CD44 оценка не стандартизирована, NB2004 исследование не использует CD44, как стратификационный параметр.

Теломераза - была идентифицирована как прогностический фактор рядом авторов.^{75,95,138}

По данным литературы, полная длина hTERT транскриптов имела прогностическое значение, но не определялась в сплетенных по длине транскриптах.⁹⁵ В сравнении, при анализе пациентов с нейробластомой со стадиями 1-3/4S, без NMA, количественная ПЦР на теломеразу показала отсутствие неблагоприятного влияния для пациентов с высокой экспрессией (n=5 3-х летняя EFS 80±18% vs n=73. 3-х летняя EFS 87±4% при нормальной hTERT). Эти данные не объясняют исключение высокого уровня экспрессии теломеразы в опухоли из группы наблюдения.

Мультивариантный анализ значимых молекулярных факторов

В соответствие с унивариантным анализом, стадия 1 и 2 (любого возраста), стадия 3 (до 2-х лет) и стадия 4S рассматриваются как потенциально новая группа наблюдения. Пациенты с 3 стадией (≥ 2 -х лет) исключаются, так как они показали более плохой прогноз при унивариантном анализе и могут не описываться и базироваться только на N-MYC и 1p статусе только.

Мультивариантный анализ был выполнен для идентификации наиболее значимых молекулярных факторов риска у этих пациентов, включая все маркеры имеющиеся в наличии для большого количества пациентов трайла: возраст, ЛДГ, и статус по хромосомам 1p,11q, и 3р. Оценка по этим трем молекулярным маркерам доступна в референс-лаборатории трайла на высоко качественном уровне. Другие прогностические маркеры (т.е.TrkA, CD44, теломераза) были исключены вследствие того, что оценка их возможна только в исследовательских лабораториях с ограничением ресурсов или оценка еще не стандартизована. Интенсивность химиотерапии (нет химиотерапии против 1-5 циклов, более 5 циклов) была включена в мультивариантный анализ надлежащим образом для того, чтобы отразить различную степень интенсивности проведенной терапии в соответствие с протоколами лечения. Для EFS, 1p статус (p=0,009, степень риска =4) и статус по 11q (p=0,028, степень риска =3,1) подтвердили свою прогностическую значимость. Для OS, только 1p статус (p=0,022, степень риска =3,6) показал прогностическое значение.

Вследствие того, что частота пациентов имеющих 11q аберрации была низкой среди пациентов с 1 и 4S стадией, подгруппа из 346 пациентов со 2 стадией (для всех возрастов) и 3 стадии (до 2-х лет) анализировалась отдельно. В этой группе, только 1p статус имел влияние на прогноз (p=0,002, степень риска =6,6). Мультивариантный анализ для OS стадия 2 и 3 (до 2-х лет) невозможен из-за низкой частоты смертей

среди этих пациентов. Следовательно, 1р статус был использован как стратификационный маркер для 2 стадии (все возраст) и 3 стадии (до 2-х лет). Пациенты с 1 стадией и стадией 4S имеют очень хороший прогноз. Аберрации хромосомы 1р не используются как стратификационный маркер для стадий 1 и 4S.

Мы предлагаем следующее определение группы низкого риска при нейробластоме у детей включающее следующие критерии:

- **Стадия 1 (любой возраст, нет N-MYC амплификации)**
- **Стадия 2 (любой возраст, нет N-MYC амплификации и 1 р аберрации)**
- **Стадия 3(до 2-х лет, нет N-MYC амплификации и 1 р аберрации)**
- **Стадия 4S (до 1 года, по определению, нет N-MYC амплификации)**

Если ретроспективно классифицировать пациентов NB90 и NB97 в соответствии с этим определением, то 710 из них будут группой наблюдения - 3-х летняя EFS $87 \pm 1\%$ и 3-х летняя OS $96 \pm 1\%$. 72 пациента были исключены из новой группы наблюдения (т.е. стадии 2 и 3 с аберрациями 1р и все с 3 стадией ≥ 2 года) имели 3-х летнюю EFS $52 \pm 6\%$ (long rank p<0.001) и 3-х летнюю OS $83 \pm 5\%$ (long rank p<0.001). Детальные результаты для стадий 2-3 и стадий 1 и 4S найдете на рисунках 4а и 4в.

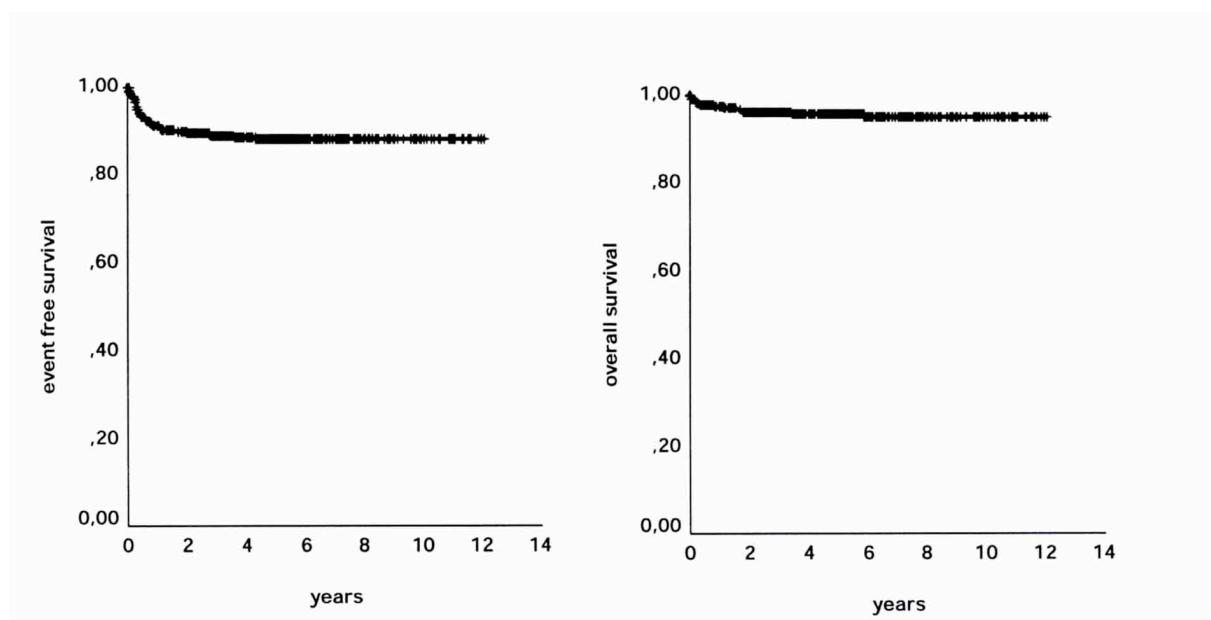


Рисунок 4а: Результаты 214 пациентов со стадиями 2 -3 в трайалах NB90/97 ретроспективно классифицированных по новому определению группы наблюдения (3-у FES $84 \pm 3\%$. 3-у OS $98 \pm 1\%$)

Рисунок 4 в: Результаты 496 пациентов со стадиями 1/4S в трайалах NB90/97 ретроспективно классифицированных по новому определению группы наблюдения (3-у FES $88 \pm 3\%$. 3-у OS $97 \pm 1\%$).

2 Введение для определения средней группы риска

2.1 Результаты по лечению локальных форм нейробластомы предыдущих трайлов.

В NB90, стандартная группа риска включала, независимо от N-MYC, всех со стадией 2 и стадия 3 низкой группы риска (т.е если пациент не имел ни одного или только один из этих факторов риска: увеличение уровня ЛДГ, только первичную биопсию, возраст > 9 месяцев). При не достаточном ответе на химиотерапию низкая группа риска 3 стадии позволяла перейти в высокую во время лечения.

В NB97, только не резецированная стадия 2 ≥ 1 года с резидуальной опухолью более чем 10% от первичного объема и стадия 3 нейробластомы > 1 года получали терапию по стандартной группе риска. Пациенты с N-MYC амплификацией (NMA) исключались. Здесь мы представляем анализ пациентов классифицированных как стандартная группа риска в трайлах NB90 и NB97 стратифицированных по стадии и возрасту:

При стадии 2 ≥ 1 года без NMA, нет разницы между NB90 (n=44 3-у EFS 88.5 $\pm 4.8\%$. 3-у OS 97.7 $\pm 2.3\%$) и NB97(n=64 3-у EFS 86.8 $\pm 4.8\%$, longrank p=0.7635 3-у OS 98.0 $\pm 1.9\%$, longrank p=0.9094). Все 46 пациентов со 2 стадией ≥ 1 года не получали химиотерапии. Два из них умерли от болезни и 3 живы после лечения по поводу прогрессирования.

При стадии 3 < 1 года без NMA, также нет разницы между NB90 (n=31 3-у EFS 83.9 $\pm 6.6\%$. 3-у OS 87.1 $\pm 6.0\%$) и NB97(n=47 3-у EFS 75.9 $\pm 6.3\%$, longrank p=0.3022 3-у OS 93.3 $\pm 3.7\%$, longrank p=0.4602).

При стадии 3 ≥ 1 года без NMA, мы отметили тенденцию к лучшей EFS в NB90 (n=62 3-у EFS 81.9 $\pm 4.9\%$) по сравнению с NB97 (n=72 3-у EFS 66.5 $\pm 6.6\%$, longrank p=0.0853) . Но выживаемость была одинакова в двух трайлах (NB90 3-у OS 91.8 $\pm 3.5\%$ vs NB97 3-у OS 92.0 $\pm 3.5\%$, longrank p=0.8120). Это четко демонстрирует, что результатом редукции химиотерапии, была большая частота событий нет повлиявшая на уровень выживаемости у этих пациентов до сих пор.

2.2 Логическое обоснование интенсификации лечения в средней группе риска

Многие пациенты стандартной группы риска в NB97 классифицировались как группа наблюдения NB2004. Новое определение средней группы риска содержит в себе пациентов с профилем высокого риска: пациенты NB90-NB97 классифицированные ретроспективно как средняя группа риска (т.е.стадия 2 и 3 с 1р aberrациями и стадия 3 ≥ 2 годам) имели 3-у EFS 52 $\pm 6\%$ (longrank p<0.0001) и 3-у OS 83 $\pm 5\%$ (longrank p<0.001. рисунок 5).

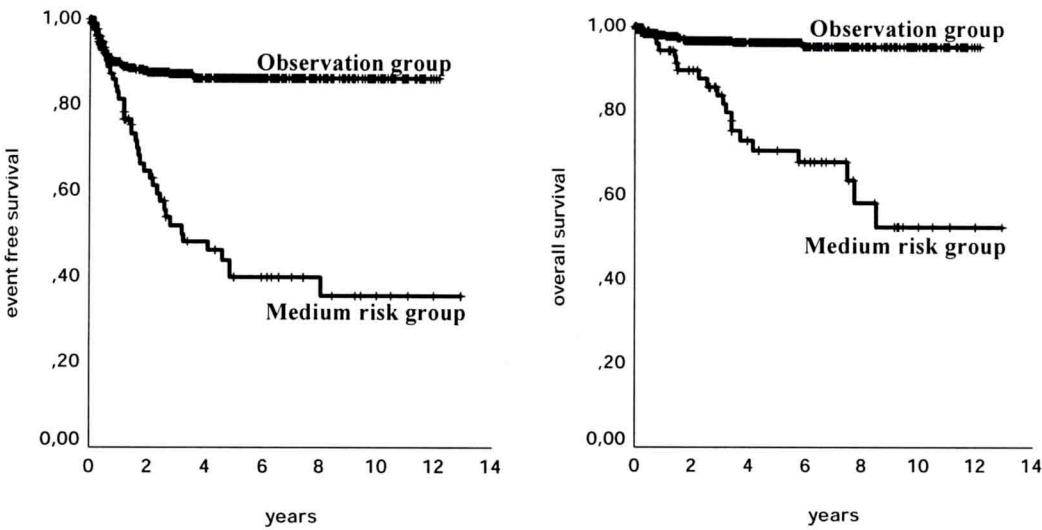


Рисунок 5: Результаты лечения пациентов со стадиями 1-3/4S в трайалах NB90-97 классифицированных в соответствии с новым определением группы риска ретроспективно (группа наблюдения n= 170. новая группа среднего риска n= 72).

Медиана до рецидива /прогрессии была 1,54 года (от 0,15 до 4,87 лет).

События и частота смертей были значительно выше в новой группе среднего риска. Поэтому, лечение требовало интенсификации. Интенсификация химиотерапии казалось имела пределы : в NB90, стадия 2 и стадия 3А/В получали по 4 цикла химиотерапии было позволено перейти в высокую группу риска если ответ не был полным после 4 циклов. При раздельном ретроспективном анализе 38 пациентов ≥ 2 лет или с 1р аберрациями изначально классифицированными как стадия 3 С/D в трайалах NB90 и NB97, число интенсивных циклов химиотерапии не имело прогностического значения (1-5 циклов n =15, >5циклов n=15 EFS long rank p=0.544, OS longrank p=0.843).

Объем хирургической резекции (рисунок 6) и лучевая терапия (рисунок7) не влияли на исход, также.

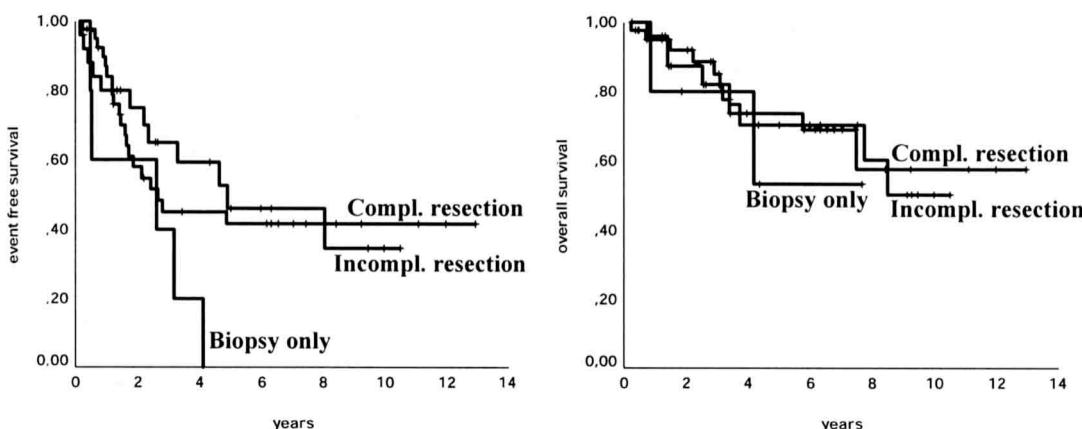


Рисунок 6: EFS и OS 72 пациентов (стадия 2 и 3 с 1р аберрациями и стадия 3 ≥ 2 лет в трайалах NB 90 -97) по объему лучшей резекции (только биопсия n=5, неполная резекция n = 26, полная резекция n= 41, EFS longrank p=0.01393, OS longrank p= 0.8152)

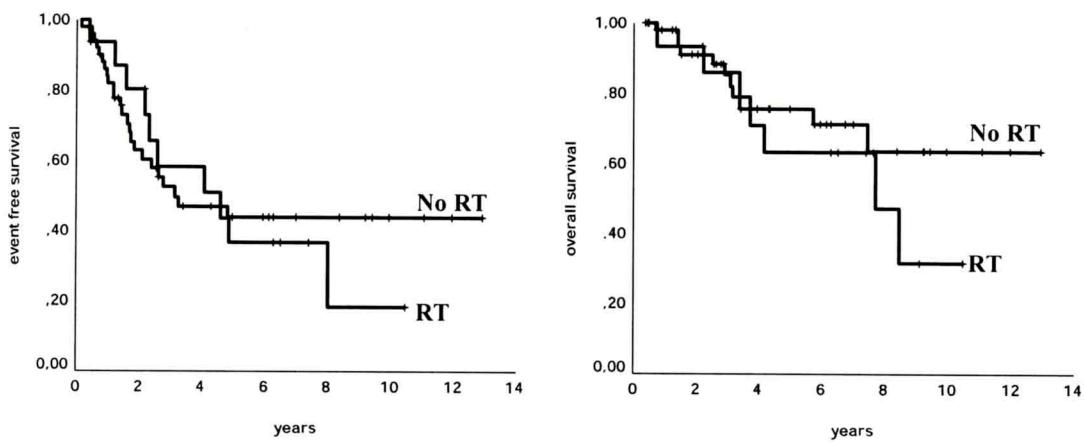


Рисунок 7: EFS и OS 68 пациентов (стадия 2 и 3 с 1р аберрациями и стадия 3 \geq 2 лет в трайлах NB 90 -97) в зависимости от получения лучевой терапии. Без радиотерапии включает всех пациентов, которые завершили полное лечение до тех пор пока лучевая терапия не была возможна: n = 52, 3-у EFS 52.5 \pm 7,7%б 3-у OS 85.3 \pm 5.6%; лучевая терапия была назначена n=16 , 3-у EFS 58.5 \pm 13,1%, 3-у OS 86.1 \pm 9,1%;, EFS long rank p =0.813, Os longrank p =0.359)

До сих пор, нет данных, которые оправдывали бы агрессивную химиотерапию с ТКМ, агрессивную лучевую терапию и агрессивную хирургическую тактику для пациентов средней группы риска. Так как рецидивы наблюдаются до 4,87 лет после диагноза (рисунок 5), продление терапии кажется приемлемым для улучшения исхода с ожидаемой низкой дополнительной токсичностью. Поэтому группа среднего риска (т.е. стадия 2 и 3 с 1р аберрациями и стадия 3 \geq 2 года) получат 6 циклов химиотерапии (N5 и N6 в альтернирующем режиме), за ними 4 цикла N7 поддерживающей терапии и 6+3 месяца ретиноевой кислоты консолидирующему лечения (рисунок 8).

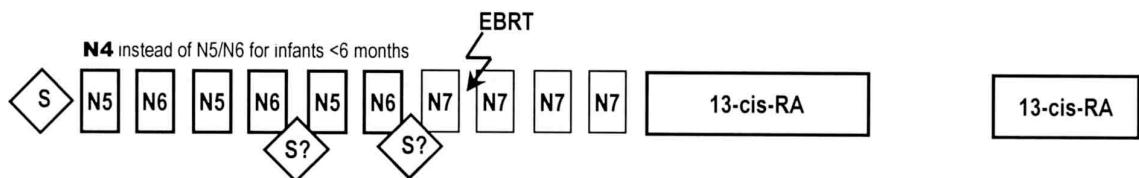


Рисунок 8: Обзор лечения средней группы риска (s= операция, N5/N6 /N 7- циклы химиотерапии, EBRT= дистанционная лучевая терапия)

2.3 Лечение 4 стадии новорожденных в группе среднего риска.

В NB97, дети до 1 года с 4 стадией болезни, без N-MYC амплификации, получали лечение по высокой группе риска, но получали N7 поддерживающую терапию вместо ТКМ. Результаты обработаны статистически (рисунок 9).

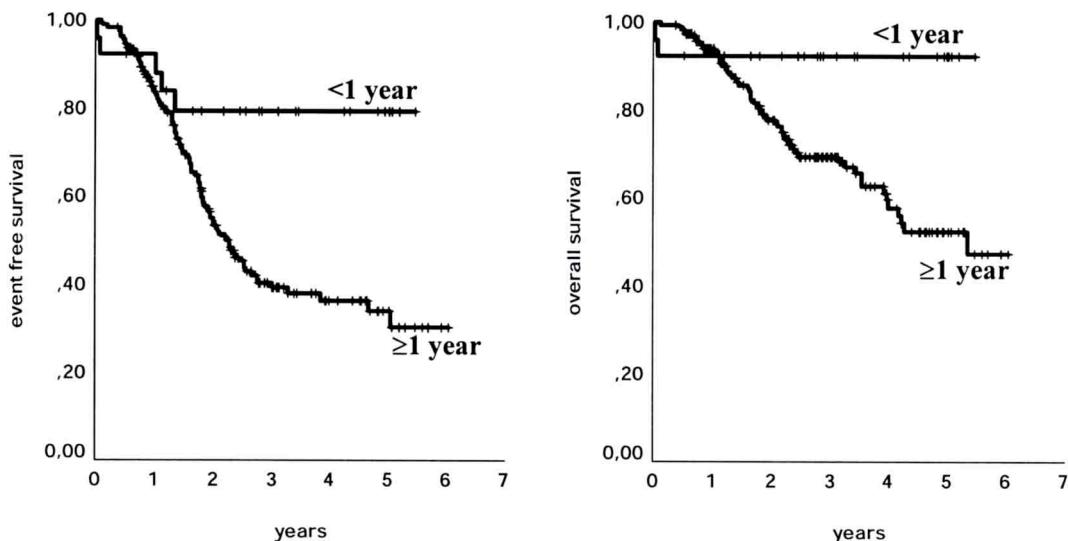


Рисунок 9: EFS и OS 218 пациентов с 4 стадией, с нормальным N-MYC статусом в трайле NB 97. Дети до 1 года (n=26) имели лучшую EFS ($79 \pm 8\%$) и OS ($92 \pm 5\%$), по сравнению с более старшими детьми (n= 192 ,EFS $40 \pm 4\%$, long rank p=0.004 OS $69 \pm 4\%$, longrank p=0.012)

Поэтому, интенсификация без увеличения токсичности необходима. Начиная с NB97 поддерживающая терапия ветви группы высокого риска идентична NB2004 средней группы риска, эти дети получают лечения для группы среднего риска NB2004.

3 Предпосылки для лечения по высокой группе риска

3.1 Результаты предыдущих трайлов

Определение высокого риска нейробластомы отличается в различных международных трайлах. Эта группа состоит из пациентов с 4 стадией старше 1 года и пациентов с N-MYC амплификацией. Некоторые протоколы включают в группу высокого риска пациентов с 3 стадией, определяя другие маркеры факторов риска, такие как ферритин и неблагоприятная гистология по Shimada. Обычно, лечение включает индукционную химиотерапию, поддержку высокодозной химиотерапией и консолидирующее лечение. Над модификацией индукционной терапии работают многие протоколы, но выживаемость общая и бессобытийная все еще остается неудовлетворительной¹⁵⁴. На рисунке 10 продемонстрирован прогресс, достигнутый NB трайлами в Германии с 1979 года.⁹

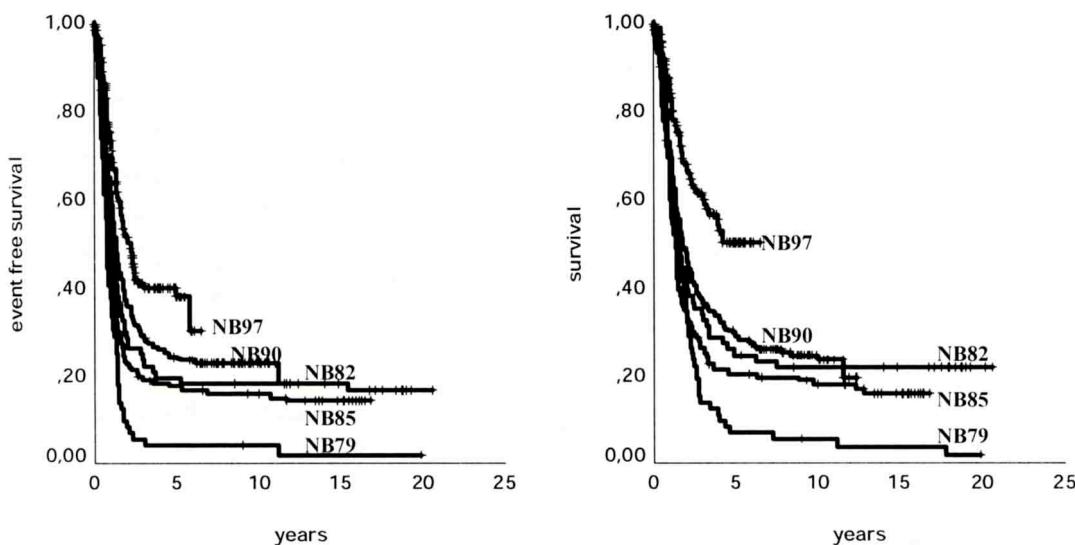


Рисунок 10: EFS и OS у 746 пациентов с 4 стадией в трайлах. NB97 n = 72. NB85 n = 141 NB 90n =228, NB 97 n = 226, слева EFS, longrank p<0.001.справа OS, longrank p<0.001

3.2 Логическое обоснование индукционной терапии

3.2.1 Индукционная терапия в стандартной ветви

Число препаратов имеющихся в наличии и эффективных при нейробластоме ограничен. Индукционная терапия большинства интернациональных протоколов состоит из комбинаций цисплатина, карбоплатина, циклофосфана, ifosfomida, доксорубицина, этопозида, тенипозида, винкристина и /или винбластина.^{7,23,30,43,98,112,133,165}. В таблице 6 дан обзор по препаратам и кумулятивным дозам в выбранных индукционных протоколах. Уровень EFS должен интерпретироваться с большой осторожностью, так как следующее за индукционной терапией лечение различается существенно между этими протоколами, и выбор пациентов может играть роль не только в малых пилотных протоколах.

Table 6: Overview over different induction chemotherapy regimens ^{23, 27, 30, 43, 85, 98, 112, 132, 165}

	Castel 2001	Coze 1997 NB87	DeBernar di 2003 ICGNB- 89	DeBernar di 2003 ICGNB- 92	Frappaz 2002 LMCE5	Kaneko 2002 MYCN <10	Kaneko 2002 MYCN ≥10	Kushner 1994 N6	Matthay 1999 CCG389 1	Pearson 1992	Tweddle 2001 OPEC/ OJEC	HR-NBL- 1 Protocol Rapid COJEC	NB04 HR standard arm	NB04 HR N8 arm
ADR		120			180 ^{only PR}	240	240	300	150				180	180
CDDP	400	400	400		400	540	715	600	300	360	320	320	480	480
CADDP	4 000			4 000	1 600						1 500	1 500		
CYC	8 400	3 000	1 200	2 400	12.000	7.200	13.200	16 800	10 000	1 000	4 200	4 200	1 400	
IFO													22 500	22 500
DTIC													3 000	3 000
Peptichemo				1 000										
Thiotepa					120									
VCR	4	6	3					18		6	10.5	12	9	9
VDS													9	9
VM26	450													
VP16	300	1 000		1.200	2 500	3 000	3 000	1 800	1 000	800	1 400	1 400	1.200	1 800
topotecan														14
deferoxamine				2 000										
No of patients	81	183	65	159	24	133	88	24	434	12	95			
CR/VGPR/PR induction	after	79%	74%	69%	69%	87%	93%	95%	96%	73%	75%	n rep		87%
Toxic deaths		3.7%	2.7%	4.6%	3.1%	0%	3.0%	1.1%	0%	n rep	0%	1%		1%
General EFS	4y 33%	n rep	5y 17%	5y 17%	6y 8%	5y 32%	5y 36%	n rep	3y 30%	n rep	2y 46%		3y 45%	

3.2.3 Токсичность NB97 индукционного режима химиотерапии

Токсичность химиотерапии была снижена от NB 90 к NB97: за счет редукции общего количества циклов от 8 до 6; снижения дозы этопозида с 125 мг/м²х день до 100 мг/м²х день; снижения времени введения доксорубицина с 48 часов продолженной инфузии к 4 часам инфузии в 2 последующих дня, и назначения G-CSF всем пациентам высокой группы риска.

Токсичность, регистрируемая после N5 /N6 циклов, описана в таблице 2. Частота миелосупрессии степени ≥ 3 была действительно высока. Лихорадка и инфекции степени 1-2 встречались часто, но инфекции степени ≥ 3 были редкими (4,1% и 7,3% для лихорадки и инфекций соответственно). Умеренно выраженный мукозит наблюдался в 25,2%, но тяжелый степени ≥ 3 был только у 3,9%. Тяжелая не предвиденная токсичность не отмечалась.

Медиана перерыва между курсами химиотерапии была 32 дня (от 9 до 46 дней) в NB90 и 27 дней (от 17 до 64) в NB97 (Mann-Whitney-U-test p<0.001). Эта химиотерапия интенсификации может быть единственной причиной лучшего результата пациентов высокой группы риска в NB97, по сравнению с предыдущими трайлами.

В NB 90, 21 (5,4%) смерть была четко связана с проводимой терапией и 8 смертей (2,1%) возможно были связаны с проводимой терапией. 13 смертей отмечались во время индукции. На NB97 , 10 смертей (2,7%)

были четко связаны с проводимой терапией и 2 смерти (0,5%) возможно были связаны с лечением (таблица 3). Только 2 смерти отмечены во время индукционной терапии.

Таблица 2: Токсичность в соответствии со степенями токсичности ВОЗ наблюдаемая во время 683 циклов N5/N6 получаемых во время индукционной терапии высокой группой риска на протоколе NB97

	Степень 1-2 , отмеченная на циклах N5/N6 в %	Степень 3-4 , отмеченная на циклах N5/N6 в %
Анемия	25,3	71,8
Лейкопения	13,9	81,7
Инфекции	39,7	7,3
Лихорадка	54,8	4,1
Тромбоцитопения	12,5	71,2
Отклонения от нормы Алт/Аст	46,7	3,9
Билирубин	4,7	1,4
Креатинин	5,8	0
Кардиотоксичность	2,8	1,1
Общее состояние	68,9	11,6
Диарея	26,4	2,4
Мукозит	25,2	3,9
Периферическая полинейропатия	7,1	0,9

Таблица 3: Причины смерти среди 759 пациентов с 4 стадией на трайалах NB90 и NB97

	NB90		NB97	
	n	%	n	%
Опухоль	211	54,2	123	33,2
Инициальное лечение	21	5,4	10	2,7
ТКМ	4	1	6	1,6
ХИМИОТЕРАПИЯ	13	3,3	4	1,1
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	2	0,5	0	0,0
ОПЕРАЦИЯ	2	0,5	0	0,0
Лечение рецидива	5	1,3	2	0,5
Опухоль +лечение	8	21,	2	0,5
Вторичные опухоли	11	2,8	1	0,3
Не известно /не решили	5	1,3	4	1,1
Общее количество пациентов	389		370	

3.2.4 Ответ на протоколе NB97 на индукционную терапию

На протоколе NB 90, 230 пациентов высокой группы риска, которые получали лечение строго в соответствии с протоколом и пригодные для анализа оценки ответа. После 4 циклов химиотерапии, 31% были в полной ремиссии и 44% в частичной. Перед ТКМ/ поддерживающей терапией (т.е после 8 циклов химиотерапии) 58% были в полной ремиссии и 11% в частичной (таблица 9). В NB97, 204 пациента высокой группы риска были подходящими для оценки ответа. После 4 циклов химиотерапии 26% были в полной ремиссии и 62% в частичной. Перед ТКМ/ поддерживающей терапией, которые были начаты после 6 циклов химиотерапии 63% были в полной ремиссии и 24% в частичной (таблица 4). Оценка перед ТКМ/ поддерживающей терапией была сделана на 6 недель раньше на протоколе NB97.

Был отмечен лучший ответ (полная + частичная ремиссия) на NB97 в 87% по сравнению с 69% на NB90; несмотря на тот факт, что на NB97 оценка была проведена ранее с недоучетом возможных полный и частичных ремиссии достигнутых за 6 недель и возможно, некоторые рецидивы могли быть пропущены также.

Таблица 4: Ответ на индукционную терапию, сравнивая пролеченных по протоколам NB90(N=23) и NB 97 (N=24) пациентов.

		NB 90	NB 97
После 4 циклов химиотерапии	Полная ремиссия	31%	26%
	Частичная регрессия	44%	62%
	Минимальная регрессия	9%	5%
	Стабилизация болезни	4%	15
	Рецидив/прогрессия	1%	15
	Жив, статус не доложен	2%	35
	умер	9%	2%
Перед ТКМ/поддерживающей терапией	Полная ремиссия	58%	63%
	Частичная регрессия	11%	24%
	Минимальная регрессия	2%	2%
	Стабилизация болезни	0%	0%
	Рецидив/прогрессия	4%	45
	Жив, статус не доложен	2%	3%
	умер	23%	4%

В заключении, редукция доз на NB97 по сравнению с NB90 привела к уменьшению связанных с лечением смертей, но ответ на лечение не пострадал. Поэтому, индукция NB97 была выбрана как стандартная индукционная терапия в рандомизированном трайле для оценки добавления топотекана в терапию NB2004.

Из-за отсутствия достаточных доказательств эффективности экспериментальной индукционной терапии, лечение пациентов высокой группы риска в РНПЦДОГ будет идти по стандартной ветви индукционной терапии.

3.4 Обоснование высокодозной терапии (ТКМ)

Как было показано в ретроспективном анализе^{73,79,126,155} и проспективных трайлах^{112,135}, что ауто-ТКМ (ТКМ) наиболее высоко техничное лечение для нейробластомы. В трайле NB97 продемонстрировано, преимущество ТКМ по сравнению с 3 месяцами поддерживающей терапии. Предварительный анализ продемонстрировал лучшую EFS ($45 \pm 5\%$ vs $29 \pm 4\%$ longrank p=0.016) для пациентов с ТКМ

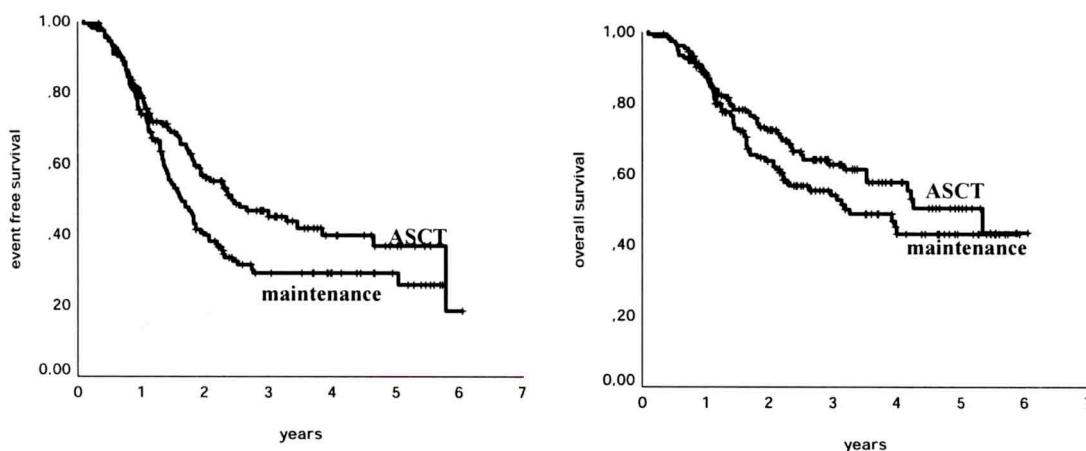


Рисунок 11: Предварительный анализ 295 пациентов с нейробластомой из группы высокого риска в NB97 оценка ТКМ против поддерживающей терапии: ТКМ у n= 149 пациентов 3-у EFS $45 \pm 5\%$, 3-у OS $63 \pm 5\%$. , поддерживающая терапия n= 146. 3-у EFS $29 \pm 4\%$ (longrank p=0.016) , 3-у OS $54 \pm 5\%$ (longrankp= 0.180) .

(рисунок 11) . Анализ как в общей группе, так и в группе рандомизированного лечения подтвердил эти результаты и для OS. Анализ в подгруппах показал преимущество ТКМ для пациентов у которых отмечалось увеличение ЛДГ, N-MYC –амплификацией, норма по N-MYC, или тех кто достиг ПР/OХЧР перед ТКМ¹⁰.

Поэтому, в NB 2004 пациенты с 4 стадией >1 года на момент диагностики и все пациенты с нейробластомой с N-MYC амплификацией независимо от возраста подвергаются ТКМ.

Отмечены следующие режимы кондиционирования: этопозид +мелфалан¹⁶⁸, карбоплатин +этопозид +мелфалан^{7,37,73}, карбоплатин +этопозид +мелфалан +TBI¹¹², бусульфан+ мелфалан¹⁶⁷, бусульфан +мелфалан +циклофосфан⁶³ как основные для проведения ТКМ при нейробластоме высокого риска. В ретроспективном анализе, бусульфан содержащие режимы были рассмотрены как наиболее эффективные по сравнению с другими режимами⁶⁴, но карбоплатин+ этопозид +мелфалан режим не был включен в анализ. Другие сообщения говорят о том, что бусульфан содержащие режимы отличаются высоким количеством смертей связанных с лечением (8%-9,5%^{63,64,167}) и венооклюзионной болезни (ВОБ, до 75% у детей до 1 года¹⁶⁷). Известный, начатый в Европе трайл HR-NBL-1, в рандомизации сравнивает бусульфан+ мелфалан с карбоплатин +этопозид + мелфалан.

Из 164 ауто-ТКМ выполненных в NB97, мы отмечали 6 смертей связанных с терапией связанных с ТКМ (3,7%, 95% доверительный интервал [CI] 1, 4- 7,5%). ВОБ была отмечена у 8 пациентов (4,8%, , 95% доверительный интервал [CI] 2,1- 9,0%), 3/8 пациентов с ВОБ получали карбоплатин+ этопозид +мелфалан и 5/8 получали бусульфан +мелфалан, подтверждено , что бусульфан/мелфалан комбинация имеет потенциально более высокую способность вызывать ВОБ. Один из 8 пациентов умер на 80 день после трансплантации вследствие токсичности и прогрессирования болезни, другие случаи ВОБ разрешились без последствий.

Вследствие ободряющих данных по выживаемости и приемлемой токсичности, карбоплатин +этопозид +мелфалан режим кондиционирования был использован для всех пациентов в NB2004, которым предстоит трансплантация.

¹³¹I МИБГ-терапия с дистанционной лучевой терапией для резидуальных первичных опухолей, сохраняющих активность на МИБГ сканировании, полагают что это увеличит эффективность ТКМ без добавления значительной токсичности.

Учитывая отсутствие технических возможностей для проведения I¹³¹- МИБГ в Республике Беларусь (и в ГУ РНПЦДОГ в частности), данный вид терапии применяться не будет.

3.5 Обоснование лучевой терапии

С тех пор как пациенты отвечают на паллиативную лучевую терапию, нейробластома считается радиочувствительной опухолью. Поэтому, некоторые пациенты высокой группы риска включены в программу с получение дистанционной лучевой терапии и /или ¹³¹I МИБГ-терапии.

3.5.1 Дистанционная лучевая терапия

4 стадия нейробластомы не локализованная форма болезни и требует системного лечения. Ценность лучевой терапии в современных протоколах высокодозной химиотерапии не подтверждена до сих пор. Потенциальная польза от лучевой терапии должна быть сбалансирована с возможными побочными эффектами (т.е. задержка роста, сколиоз и вторичные опухоли). ^{3,130}

В недавнем сообщении трайла CCG-3891 было только подтверждено преимущество ТКМ по сравнению с поддерживающей химиотерапией но обнаружило тоже количество местных рецидивов среди пациентов с ТКМ (частота местных рецидивов 22±12% с 10-20 Гр лучевой терапии плюс 10Гр TBI для ТКМ v.s. 35±10 % без дистанционной лучевой терапии, p=0,36) и среди пациентов получающих поддерживающую терапию (52±8% с 10-20 Гр лучевой терапии v.s. 50±7 % , p=0 ,55) ⁵⁶. При анализе немецкого трайла NB90 не удалось продемонстрировать пользу от дистанционной лучевой терапии (неопубликованные результаты). Поэтому, в NB97 лучевая терапия остается резервом для резидуальных опухолей, которые накапливают метаиодбензилгуанидин или имеется четкое увеличение на МРТ с контрастированием. Вследствие того, что результаты трайла NB97 хорошие, дистанционная лучевая терапия оставлена для активных резидуальных опухолей в NB2004 также как и для NB97.

Есть сообщения об интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). ^{55,103,178} Технически это представляется выполнимым и переносимым. Но оценка этой лечебной концепции для пациентов с нейробластомой высокого риска не была подтверждена, так как только очень малое число пациентов смогли получить этот вид терапии. Известно, что после ИОЛТ отмечался стеноз одной почечной и одной мезентериальной артерии .¹⁷⁸

3.6 Обоснование для консолидирующей терапии

Обычно существуют различные консолидирующие режимы для потенциальной резидуальной нейробластомы. В трайле NB97, моноклональные химерные анти GD₂ антитела ch 14.18 назначались всем пациентам из высокой группы риска. При первом анализе при сравнивали пациентов пролеченных ch 14.18 трайлов NB90-97 с теми пациентами, которые не получали в последующем лечение и пациентов, которые получали поддерживающую терапию на NB90. Анализ выживаемости показал отсутствие различий по EFS между группами, но группа пролеченная ch 14.18 имела лучшую общую выживаемость.¹⁵⁰ Так как на общую выживаемость оказывают влияние множество факторов, EFS не была лучше у группы пролеченных ch 14.18 антителами, и ch 14.18 антитела не доступны в торговом отношении, пациенты на NB2004 не будут получать лечение антителами.

13-cis ретиноивая кислота (Isotretionin, Roaccutan ®) эффективна при нейробластоме *in vitro*^{160, 161, 162} и *in vivo*². *In vitro*, пролонгированная остановка клеточной пролиферации наблюдается после 10 дней использования 10μM 13-cis ретиноивой кислоты.¹³⁹ Максимальная доза переносимая детьми после ТКМ 160 мг/м² х день, в результате пиковая лекарственная концентрация в 7 μM и самый низкий уровень 4 μM.^{87,173}

Следовательно, клинически эффект может быть доза зависимым, так как лечение 13-cis ретиноивой кислотой в дозе 100 мг/м² х день у рефрактерных пациентов⁴⁰ или 0,75 мг/кг х день как поддерживающая терапия в рандомизированном трайле⁹² не показало своей эффективности. Лечение высокими дозами 160 мг/м² х день было эффективным в рандомизированном трайле CCG3891.¹¹² Поэтому пациенты высокой группы риска в NB2004 будут получать 13-cis ретиноивую кислоту в дозе 160 мг/м² х день в дни 1-14 затем с 15 по 28 день перерыв. В соответствии с трайлом CCG 3891, первый курс назначается на 6 месяцев. После 3-х месячного перерыва 3 месячный поддерживающий курс назначается, так в трайле CCG после остановки 6 месячного курса наблюдались рецидивы. (P.Reynolds, личная информация). Полагают, что повторный трех месячный курс поможет контролировать рост резидуальной минимальной болезни после окончания первого курса ретиноивой кислоты.

4 Диагностика и наблюдение

4.1 Первичное (предоперационное стадирование)

Первичное обследование пациента должно способствовать установлению диагноза нейробластомы и должно выявлять степень распространения болезни. Полное стадирование должно быть выполнено до начала какой либо химиотерапии или операции.

4.1.1 Основные исследования

- Анамнез
- Клинический статус
- Полный анализ крови
- Электролиты; печеночные тесты (Алт, Аст, ГГТ, билирубин), свертывание: протромбиновое время, АПТВ, фибриноген, АТ III., Д-димеры; функция почек (креатинин, мочевина, мочевая кислота)
- Группа крови
- HLA-типирование по 1 классу
- Ассоциируемый с трансфузиями вирусологический статус (вирусные гепатиты (A, B, C), ВИЧ, ЦМВ, парвовирус B19)
- Необходимо исследование кариотипа, если имеются у пациента неустановленной этиологии морфологические аномалии развития.

4.1.2 Опухолевые маркеры

- **Лактат дегидрогеназа (ЛДГ).** Результат зависит от возраста пациента. В соответствии с исследованием NB90, следующие уровни фермента считаются отклонениями от нормы:
 1. пациенты до 1 года: > 400
 2. пациенты от 1 года до 17 лет: > 300
 3. старше 17 лет: > 200
- **Ферритин.** Результат зависит от возраста пациента и от теста, с помощью которого определяется показатель. Поэтому, определение «норма» либо «увеличение» в соответствие с нормами местной лаборатории должны быть документированы в описании данного случая.
- **Нейрон-специфическая энолаза.** (НСЕ). На уровень НСЕ влияет гемолиз и разрушение при комнатной температуре. Поэтому, не гемолизированная проба крови должна быть исследована в течение 2-

6 часов в местной лаборатории. Если проба отсылается в другую лабораторию, пожалуйста, отделите сыворотку и посыпайте только сыворотку. Результат также зависит от возраста пациента и от теста, с помощью которого проводится исследование. Поэтому, определение «норма» либо «увеличение» в соответствие с нормами местной лаборатории должны быть документированы в описании данного случая.

- **Метаболиты катехоламинов.** Ванилминдаликовая (ВМК) и гомованиликовая (ГВК) кислоты в сыворотке и в моче. Собирать мочу нет необходимости, когда результат нормализуется по концентрации креатинина в моче. Определение «норма» либо «увеличение» в соответствие с нормами местной лаборатории должны быть документированы в описании данного случая.

4.1.4 Визуализирующие исследования необходимые при постановке диагноза

4.1.4.1 Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование вовлеченных областей обязательно, исключая случаи, когда только анатомические причины не позволяет его выполнить

(внутригрудная нейробластома). Также, размеры кожных проявлений и поражение мягких тканей метастазами должны быть документированы ультразвуковым исследованием.

Стандартное узи обследование требуется как одно из основных обследований у всех детей. Оно должно включать исследование шеи, брюшной полости, особенно печень

(маленькие метастазы могут быть пропущены если используется высоко частотный проводник), забрюшинное пространство и головной мозг (если роднички еще открыты).

4.1.4.1 Рентгенография

Рентгенография грудной клетки, но не другое стандартное рентгеновское обследование требуется при первичном стадировании.

В некоторых случаях, внутригрудная нейробластома может быть определена с помощью рентгенограммы грудной клетки при наличии легочных симптомов. Так как ультразвуковое исследование грудной клетки невозможно из-за заполнения воздухом легких, наблюдение за пациентами с внутри грудной нейробластомой включает в себя стандартный рентген грудной клетки вместо узи исследования.

Поражения костей метастазами могут быть видны на рентгенограммах, но костные сканы дают информацию обо всем скелете. Поэтому, рентгенография костей рекомендуется только для документации и наблюдения за скелетными поражениями, являющимися критическими для костной системы.

4.1.4.2 МРТ пораженных областей.

МРТ исследование первичной опухоли требуется при первичной диагностике.

Если нейробластома обнаруживается в паравертебральной области, спинальное МРТ требуется для документирования или подтверждения интрафораминального или интраспинального поражения даже если у пациента нет неврологических проявлений. Компьютерная томография не подходит, так как небольшие интраспинальные опухолевые массы могут быть пропущены. Для всех пациентов с 4 стадией болезни не взирая на результаты МИБГ сканирования, МРТ черепа необходимо для подтверждения либо исключения интракраниального и интраорбитального поражения.

Минимум необходимых МРТ сканов:

Череп:

- T1- утяжеленный и T1w контрастно усиленный скан, аксиальный ;
- T1w скан и T1w контрастно усиленный скан, коронарный;
- T2w скан, аксиальный ;
- FLAIR скан, аксиальный ;

Грудная клетка

- T2w скан, коронарный;
- T1w скан и T1w контрастно усиленный скан, аксиальный ;
- T2w скан, аксиальный ;

Брюшная полость

- T2w скан, коронарный;
- T2w скан, аксиальный ;
- T1w с контрастным усилением и, аксиальный ;
- T2w с жировым подавлением скан, поперечный;

Спинальное МРТ (для всех паравертебральных опухолей)

- T1w скан и T1w контрастно усиленный скан, сагittalный;
- Скан с подавлением жира, сагittalный;
- T2w или T1w контрастно усиленный скан, поперечный (зависит от интенсивности сигнала первичной опухоли);

МРТ недолжно заменяться компьютерной томографией из-за следующих причин: доскональный анализ, лучшее контрастирование мягких тканей, лучшее определение интраспинальной и интрафораминальной опухолевой ткани, и отсутствие лучевого воздействия. Для детей до 6 лет, общая анестезия обязательна для проведения исследования.

В условиях ГУ РНПЦДОГ КТ/МРТ первичного очага, обязательно МРТ исследование при паравертебральной локализации для лучшего определение интраспинальной и интрафораминальной опухолевой ткани.

4.1.4 Сцинциграфия с ^{123}I - МИБГ включая SPECT- реконституцию.

Около 85% нейробластом накапливают ^{123}I - МИБГ. Его накопление является специфичным в случае для нейробластомы, ганглионевромы и феохромоцитомы. Поэтому, сцинциграфия с ^{123}I - МИБГ является важным инструментом при инициальной диагностике и наблюдении при нейробластоме.

До сцинциграфии с ^{123}I - МИБГ, проводится тиреоидная блокада с натрий-перхлоратом (иренат) в дозе 1 капля/кг*день разделенные на 4-6 приемов с дня – 1 (за день до сцинциграфии) до дня +3. В случае непереносимости натрия-перхлората или недостаточной блокаде щитовидной железы, при предыдущем исследовании, калия иодид рекомендуется EANM (32 мг для детей от 1 месяца до 3-х лет, 65 мг для детей от 3-13 лет и 130 мг для более старших детей).^{127,169}

В соответствии с требованиями EANM, минимальная доза в 80 МВк ^{123}I - МИБГ рекомендована для исследования. Сканы должны быть выполнены через 4 часа и через 24 часа после инъекции ^{123}I - МИБГ. В случае спорного результата, дополнительные сканы могут быть выполнены через 48 часов.¹²⁷

Мочевой пузырь должен быть опорожнен до выполнения каждого сканирования, что позволит точно интерпретировать состояние тазовых органов, особенно при тазовом расположении первичной опухоли.

Так как опухолевая ткань может быть локализована рядом с органами с физиологическим накоплением (т.е. печень, сердце, желчные пузырь, кишечник и слюнные железы), стандартная SPECT строго рекомендована и должна использоваться стандартно.¹⁴²

**Учитывая отсутствие возможности выполнения сцинциграфии с ^{123}I - МИБГ включая SPECT-реконституцию в Республике Беларусь, она не проводится*

4.1.5 Скенирование костей с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Костные сканы характеризуют костные метастазы и вовлечение костного мозга на ^{123}I - МИБ позитивных скелетных наложениях. Дополнительные обычные рентгенограммы могут демонстрировать костные поражения, но негативная рентгенограмма не исключают ранние стадии костного метастазирования.

При выполнении костных сканов имеется большая лучевая нагрузка на эпифизы. Поэтому это исследование является резервным при первичной диагностике и используется при:

- 4 стадии нейробластомы с ^{123}I - МИБГ позитивным скелетным накоплением ^{123}I - МИБГ.
- При всех ^{123}I - МИБГ негативных нейробластомах, невзирая на стадию для поиска костных метастазов. Две трети от всех первичных нейробластом накапливают $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изотоп. Поэтому, некоторые, но не все ^{123}I - МИБГ негативные первичные опухоли могут быть видны на костных сканах.⁵⁰

Скенирование костей должно ограниченно использоваться для наблюдения за всеми пациентами.

*** в ГУ РНПЦДОГ при наличии болей в костях, изменениях на рентгенограмме, а также облигатно при 4 стадии**

4.1.7 Исследование костного мозга

Поражение костного мозга при нейробластоме фокальное. Поэтому одна костномозговая пункция не приемлема. Костномозговые аспитраты как минимум из 4 различных точек необходимы. Если аспитраты получились не репрезентативными, два аспирата и две трепанобиопсии или 4 трепанобиопсии могут использоваться вместо них.

Костный мозг для всех пациентов в NB2004 должен обследоваться центрально с помощью световой микроскопии и анти GD2-иммунолизиологии. Если поражение костного мозга превышает 60%, молекулярный анализ может быть выполнен из костномозгового аспитратата, так же требуется в общем ≥ 10 мазков из каждого места пункции. Для иммуноцитологии, дополнительно 2-3 мл гепаринизированного костного мозга должно быть набрано из каждой из 4-х точек.

4.1.7 Гистология

Гистология опухоли и ее молекулярно-генетическое исследование критические пункты для стратификации локализованных форм болезни, стадии 4S, и стадии 4 у детей до 1 года. Поэтому, биопсия опухоли всегда требуется при локализованных формах болезни.

В случае 4 стадии болезни, статус N-MYC и хромосомы 1p могут быть получены из костного мозга, если его поражение составляет больше 60% опухолевых клеток. Определение других параметров (т.е. опухоль ассоциированных антигенов) не возможно при использовании проб костного мозга. Поэтому, открытая биопсия для получения опухолевой ткани решительно необходима даже при 4 стадии болезни.

Детский онколог должен контролировать собирание опухолевого материала. Тесное сотрудничество между детским онкологом и патологоанатомом предпосылка для достаточного получения и отправки опухолевой ткани. Обработка и разделение опухолевой ткани должно быть выполнено местным патологом. Опухолевый материал должен быть доставлен из операционной отделение для гистологического исследования немедленно и обработан в течении 30 мин для того, чтобы избежать РНК деградацию. Местный патолог решает, какую часть опухоли можно заморозить без ущерба для диагностики. Если возможно, он должен собрать материал как минимум из 2-х макроскопически различных областей (если они присутствуют).

В дополнение, периферическая кровь должна быть собрана для выполнения молекулярного анализа.

Оставшаяся после заморозки ткань фиксируется в (буферном) 4% формалине для диагностической гистологии. Множественные блоки из макроскопически разных областей должны быть собраны, особенно опухолевые узлы. Некроз и регressing опухолевая ткань должна быть собрана в соответствии с отношениями их объема к объему всей опухоли, чтобы позволить правильно установить степень регрессии.

Местный патолог должен классифицировать в соответствие с INPC (International Neuroblastoma Pathology Committee) классификация на странице 135 , включая митоз-кареорексис индекс на странице 137. Степень регрессии и дифференцировки и вовлеченность краев резекции должны быть оценены в соответствие с критериями, данными на странице 138.

После химиотерапии опухоль должна быть классифицирована в соответствие с двумя классификационными схемами упомянутыми выше с официальным отчетом с указанием была или нет предоперационная терапия.

4.1.8 Генетические маркеры : N-MYC и 1p статус.

Обычно принадлежность к группе риска идентифицируется по присутствию N-MYC, делеции 1p, дисбаланс 1 p, или 1p потеря гетерозиготности. Отсутствие N-MYC амплификации, делеции 1p или дисбаланса 1 p , 1p гетерозиготность , это индикация нормального риска.

Для терапевтической стратификации, статус по N-MYC онкогену и статус по дистальной части хромосомы 1p (1p36), подразумеваемые в качестве условия исследователями, используются 2 различные технологии (FISH или PCR) предпочтительно (не облигатно) в двух разных лабораториях. Перевозка ткани, РНК и ДНК образцов организуются лабораториями.

Методики, используемые для определения маркеров, представлены на странице 144. Результаты каждого теста должны быть представлены в соответствие с критериями European Neuroblastoma Pathology, Biology, and Bone Marrow Group.⁴

*** учитывая наличие единственной лаборатории такого профиля в стране, все исследования будут выполняться в ГУ РНПЦДОГ**

4.2.1 Диагностика пациентов до 3-х месяцев в хорошем клиническом состоянии

Новорожденные ли дети раннего возраста имеют хороший прогноз даже без лечения. Надпочечниковые массы видимые при выполнении стандартного узи исследования у ребенка с хорошим клиническим статусом могут быть как нейробластомой, так и надпочечниковым кровоизлиянием. В данном случае, первичное стадирование может разделяться на два шага:

4.2.1.1 Обследования необходимые безотлагательно для всех детей до 3-х месяцев

Обследования, которые необходимо сделать всем детям до 3-х месяцев включают:

- Клинический статус особенно внимание кожным покровам
- Полный анализ крови, электролиты, функция печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), функция почек (креатинин, мочевина, мочевая кислота), и свертывание
- Опухолевые маркеры: ЛДГ, ферритин, НСЕ, уровень в моче (и в крови) катехоламинов (ВМК, ГВК)
- Узи исследование шеи, брюшной полости (особенно печени), таза и головного мозга.

4.2.1.2 Обследования необходимые при персистенции опухоли возраст более 3-х месяцев

Другие исследования могут быть отложены, если ребенок в хорошем клиническом состоянии, но должны быть выполнены у 3-х и перед какой-либо противоопухолевой терапией:

- МРТ вовлеченных областей
- Сканирование костей, если ^{123}I -МИБГ сцинциграфия выявила ^{123}I -МИБГ позитивные скелетные изменения или если первичная опухоль ^{123}I -МИБГ негативна, опухолевые маркеры свидетельствуют о нейробластоме
- Исследование костного мозга из 4-х различных точек
- Биопсия опухоли для гистологии и молекулярно-генетические исследования.

4.3 Обследования после операции наблюдаемых пациентов

Через три месяца после операции, каждое обследование пациентов независимо от остаточной опухоли должно проводится полное стадирование, для того чтобы иметь основное направление при последующем наблюдении. Если рецидив или прогрессия предполагаются во время будущего наблюдения, результаты должны сравниваться с постоперативным статусом.

Постоперативное стадирование включает:

- Клиническое обследование
- Опухолевые маркеры
- МРТ

Наблюдаемые пациенты не получают химиотерапии, и поэтому, включаются в наблюдение после постоперативного обследования (детали смотри страница 41). Если N4 химиотерапия требуется для контроля симптомов клиническое обследование, опухолевые маркеры, узи, и ЭКГ/эхокардиография требуются перед каждым N4 циклом. МРТ и МИБГ должны быть повторены после последнего N4 цикла либо ранее, если необходимо.

5.3 Обследования во время химиотерапии

Во время химиотерапии, ответ на лечение и токсичность должны быть оценены через регулярные промежутки.

Обследования во время лечения должны включать:

- Клиническое обследование перед каждым элементом, т.е. каждым циклом химиотерапии, ТКМ, и 14 дневными циклами ретиноевой кислоты
- **Опухолевые маркеры:** НСЕ в сыворотке крови, ВМК и ГВК в моче (и /или сыворотке) перед каждым вторым циклом химиотерапии, перед ауто-ТКМ, перед каждым вторым курсом поддерживающей терапии, и каждые 3 месяца во время консолидации ретиноевой кислотой.
- **MPT/КТ вовлеченных областей** (т.е. первичная опухоль и череп для интракраниальных и ретроорбитальных метастазов) обязательно
 - Перед 3 циклом (Группы высокого и среднего риска)
 - Перед ТКМ (высокий риск) или поддерживающей терапией (средний риск)
 - 3,6,9 месяц после ТКМ (группа высокого риска)
 - После поддерживающей терапии и после 1 курса ретиноевой кислоты (группа среднего риска)
 - В конце лечения (Группы высокого и среднего риска)
 - Может понадобиться, если планируется операция через более короткий интервал
- **Узи** исследование пораженных областей должно выполняться перед каждым вторым циклом химиотерапии, ТКМ, и каждые 6 недель во время консолидации ретиноевой кислотой, если только не используется МРТ вместо узи. Рекомендуется повторять узи перед каждым циклом индукционной терапии. Для первичных внутри грудных опухолей должна выполняться рентгенография грудной клетки, по крайней мере перед каждым вторым циклом химиотерапии.
- Обследования костного мозга требуются для стадии 4 и 4 S:
 - Перед 3 циклом химиотерапии
 - Перед 5 циклом химиотерапии
 - Перед ТКМ или поддерживающей терапией (Последующие исследования костного мозга могут быть необходимы, если он не очистился от опухолевых клеток, соответственно.
- Мониторинг побочных эффектов: ЭКГ, эхокардиография, аудиометрия, функция почек и другие описанные отдельно для каждого элемента терапии в картах описания .

5.3.1 Диагностика во время лечения по средней группе риска

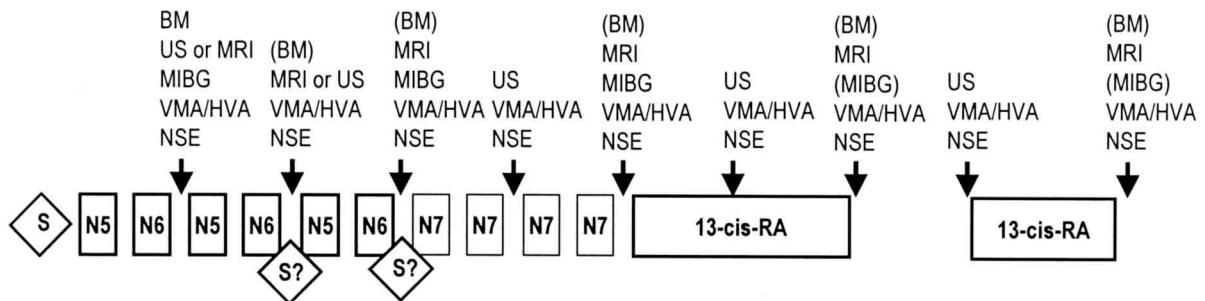
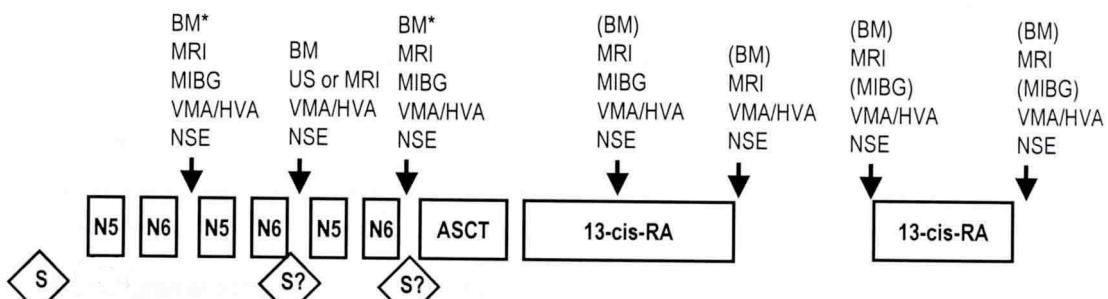


Рисунок 12. Наблюдение во время лечения по средней группе риска: стрелки отображают время определения показателей, BM= костный мозг для детей с 4 стадией, (BM)= только если предыдущее исследование костного мозга содержало опухолевые клетки у детей с 4 стадией, US= узи исследование, необходимо повторять узи исследование перед каждым циклом химиотерапии, MRI= МРТ обязательно, VMA/HVA = метаболиты катехоламинов в моче или сыворотке, NSE= нейроспецифическая энолаза. .S= операция.

5.3.2 Диагностика во время наблюдения по высокой группе риска

Рисунок 13. Наблюдение во время лечения по высокой группе риска: стрелки



отображают время определения показателей, BM= костный мозг для детей с 4 стадией, , US= узи исследование, необходимо повторять узи исследование перед каждым циклом химиотерапии, MRI= МРТ обязательно, VMA/HVA = метаболиты катехоламинов в моче или сыворотке, NSE= нейроспецифическая энолаза, .S= операция,

и 4 (высокая группа риска) показывают тайминг обследований во время лечения. Все исследования должны повторяться во время не ответа на терапию, прогрессирования, рецидива, или когда ожидаемые побочные эффекты прогнозируются.

5.4 Обследование во время наблюдения после окончания лечения

5.4.1 Группа наблюдения

Для этой группы правомочно наблюдение после операционного стадирования (страница 37). Оно включает в себя клиническое обследование, опухолевые маркеры и визуализирующие методы (таблица 1 и таблица 2). Определение только опухолевых маркеров позволяет выявить только 25-50% рецидивов либо прогрессирования заболевания, большое количество событий можно диагностировать с помощью клинического обследования и визуализирующих методов.¹⁵¹

Обычно, рекомендуемые для обследования интервалы короче в первые 5 лет после лечения, и длиннее соответственно после 5 лет после окончания лечения, так как после этого времени по опыту отмечается меньшее количество событий. Конечно, в случае наличия каких либо неясных симптомов или патологических результатов исследования, обследования во время наблюдения повторяются в более короткие интервалы или должно включаться полное стадирование (МРТ, сцинциграфия, или исследование костного мозга) для исключения либо идентификации возврата болезни или обусловленных лечением поздних побочных эффектов.

10.4.1.1 Наблюдение за пациентами без остаточной опухоли

Таблица 5 Рекомендуемые во время наблюдения обследования в группе наблюдения без остаточной опухоли после операции, после выполнения после операционного стадирования

	1 год	2-5 год	После 5 лет
Клиническое обследование Катехоламины мочи Узи / R- грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
ЛДГ и НСЕ	венозная пробы крови требуется при выполнении МРТ или сцинциграфии		
МРТ**	3 месяца после операции, Соответственно только если узи или рентгенограмма дают неясные результаты		
Сцинциграфия	Только если узи или рентгенограмма дают неясные результаты		

*) Для внутри грудных опухолей не применяется узи исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

**) более частое выполнение МРТ используется при присутствии интроспинальной/ итрафораминальной остаточной опухоли.

5.4.2 Наблюдение пациентов с остаточной опухолью

Таблица 6 Рекомендуемые во время наблюдения обследования в группе наблюдения с остаточной опухолью после операции, после выполнения после операционного стадирования

	1 год	2-5 год	После 5 лет
Клиническое обследование Катехоламины мочи Узи / R- грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
ЛДГ и НСЕ	венозная проба крови требуется при выполнении МРТ или сцинциграфии		
МРТ**	Каждые 6 месяцев, если первично четко видно на УЗИ, иначе каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев	Если все нормально стандартно не используется
Сцинциграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации, затем не стандартно		

*) Для внутри грудных опухолей не применяется узи исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

**) более частое выполнение МРТ используется при присутствии интроспинальной/ итрафораминальной остаточной опухоли.

5.4.3 Средняя и высокая группы риска

5.4.3.1 Наблюдение после окончания лечения

Наблюдение после окончания терапевтического плана со стадированием для определения выраженности остаточной болезни. Это стадирование должно включать:

- Клинический статус
- Полный анализ крови
- Электролиты, функцию печени (АЛТ, АСТ, ГГТ) функцию почек (креатинин и мочевина), и свертывание
- Опухолевые маркеры: ЛДГ, ферритин, НСЕ, катехоламины в моче (крови) ВМК и ГВК.
- МРТ вовлеченных областей

- Исследование костного мозга из разных 4 точек, если последнее обследование дало патологический результат или предполагается рецидив

5.5 Долгосрочное наблюдение

Оно включает в себя клиническое обследование, опухолевые маркеры и визуализирующие методы (таблица 7). Определение только опухолевых маркеров позволяет выявить только 25-50% рецидивов либо прогрессирования заболевания, большое количество событий можно диагностировать с помощью клинического обследования и визуализирующих методов.¹⁵¹

Обычно, рекомендуемые для обследования интервалы короче в течение первых 5 лет после лечения, и длиннее соответственно после 5 лет после окончания лечения, так как после этого времени по опыту отмечается меньшее количество событий. Конечно, в случае наличия каких либо неясных симптомов или патологических результатов исследования, обследования во время наблюдения повторяются в более короткие интервалы или должно включаться полное стадирование (МРТ, сцинциграфия, или исследование костного мозга x 4) для исключения либо идентификации возврата болезни или обусловленных лечением поздних побочных эффектов.

После 5 лет наблюдения за пациентами, получавшими химиотерапию,

важно для выявления поздних токсических эффектов. Эти эффекты могут проявляться в системе слуха, поражение почек, вторичные опухоли, и другие. Поэтому строго рекомендуется наблюдение за пациентами в педиатрических онкологических клиниках. **Таблица 7** рекомендуемые обследования для наблюдения за пациентами средней и высокой группы риска

	1 год	2-5 год	После 5 лет
Клиническое обследование Катехоламины мочи Узи / R- грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
ЛДГ и НСЕ	С каждой венозной пробой крови требуется при выполнении МРТ или сцинциграфии		
МРТ**	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев, если предыдущее обследование дало патологический результат	
Сцинциграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации, затем не стандартно		
Костный мозг из 4 точек	Каждые 6 месяцев до нормализации, затем не стандартно		
Экг/Эхо -кг Аудиометрия Почекные тесты TSH,FT3, ET4, График роста Оценка пубертата	В конце каждого года		Каждые 2 года

*) Для внутри грудных опухолей не применяется узи исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

**) более частое выполнение МРТ используется при присутствии интроспинальной/ итрафораминальной остаточной опухоли.

6 Наблюдаемые пациенты

6.1 Наблюдаемые пациенты схема протокола

Определение	Нейробластома низкой группы риска 1,2,3 и 4S стадия
План	Проспективное мультицентровое нерандомизированное исследование наблюдения
Первичная цель	Бессобытийная выживаемость во вновь выделенной группе наблюдения

Вторичные цели	Время от даты диагноза до даты события, время локорегионального события, время от начала регрессии до события, время перехода в 4стадию, общая выживаемость, время начала регрессии первичной опухоли, время нормализации опухолевых маркеров, время без проявлений болезни (стадия 4s),статус первичной опухоли на 12 месяцев, лучший статус первичной опухоли за 12 месяцев, молекулярные маркеры (хромосома 1p, хромосома 11p, генный чип нейробластомы), операция(первичная, лучшая операция, осложнения), химиотерапия (необходимость и требуемая интенсивность)
лекарственные препараты трайла	Нет, если нет жизнеугрожающих симптомов или прогрессии опухоли, N4 циклы для пациентов с жизнеугрожающими симптомами или прогрессией опухоли
Критерии включения	Стадия 1: возраст от 0-21 года, нет N-MYC- амплификации Стадия 2: возраст от 0-21 года, нет N-MYC- амплификации Нет делеции или аберрации 1p Стадия 3: возраст от 0-2 лет, нет N-MYC- амплификации И аберрации 1p Стадия 4s: возраст от 0-1 года, нет N-MYC- амплификации
Критерии исключения	Сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия
Лечебная программа	Полная резекция выполняется изначально только, если риск операционных осложнений представляется низким. В противном случае, неполное удаление или биопсия приемлемы. После первичной операции, пациент подвергается наблюдению. В случае наличия жизнеугрожающих симптомов ассоциированных с опухолью, прогрессией, или рецидива, пациент получает максимум 4 N4 блока, пока не останавливается прогрессия либо исчезают симптомы. Если не получается, пациент продолжает лечение в группе среднего риска
Сотрудничающие клиники	> 80 педиатрических онкологических отделений Германии и Швеции
Программа трайла	Пилотная фаза начало: 01 октября 2004 Трайла начат: 01 июня 2005 Закрытие трайла: 30 сентября 2010

6.1 Цели исследования для группы наблюдения

Направления исследования в группе наблюдения это

- Увеличить число пациентов с нейробластомой, не получающих какую либо постоперационную химиотерапию, используя расширение определения группы наблюдения исключая пациентов с N-MYC амплификацией и 1 p аберрациями, и возраст (при 3 стадии)
- Управление опухоль ассоциированными симптомами или прогрессией резидуальной опухоли, используя мягкую химиотерапию.

События, регрессия и детализация целей трайла смотри ниже:

6.2 . Определение событий

Начальная кратковременная прогрессия перед определением регрессии хорошо известный феномен, не каждое увеличение размеров опухоли может рассматриваться как событие. Следовательно, событие определяется как:

- Стадии 1-3: распространение любых отдаленных метастазов
- Стадия 4S: прогрессия поражения костного мозга превышающая 10% или распространение других метастазов, исключая кожу и печень, т.е. переход в 4 стадию болезни
- Любой локальный рост первичной опухоли (стадии 1-3) или органомегалии (стадия 4S), ведущие к возникновению жизнеугрожающих клинических симптомов по оценке местного онколога:
- Тяжелое ухудшение общего состояния

- Тяжелые нарушения питания, ведущие к потере веса
- Дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO₂ превышающей 60мм ртутного столба
- Циркуляторная недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с уровнем возрастного кровяного давления
- Печеночная недостаточность, определяемая как 3 степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с NCI-CTC критериями токсичности
- Почечная недостаточность нарушение в выделении мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза
- Вновь появившееся интраспинальное поражение документированное по МРТ независимо от симптомов
- Недостаточность других органов или систем
- Смерть, от какой либо причины
- Любые вторичные злокачественные заболевания

6.3 Определение регрессии

Регрессия определение и разделение по группам:

- I *прогрессия* в соответствии с критериями определенными на странице 47
- II *без изменений*: нет определения соответствующих прогрессии но регрессия <10% по всем размерам
- III *минимальная регрессия* : регрессия первичной опухоли $\geq 10\%$ и $<25\%$ по наибольшему из диаметров и $<10\%$ по всем другим диаметрам по УЗИ, МРТ или КТ (предыдущее исследование должно быть доступно для подтверждения регрессии)
- IV *четкая регрессия*: регрессия $\geq 25\%$ по одному из наибольших диаметров и $<25\%$ во всем другим диаметрам видимая по УЗИ, МРТ или КТ
- V *полная регрессия* : нет остаточной первичной опухоли методами визуализации (= полная ответ в соответствии с INSS критериями на странице 129)

6.4 Цели исследования

Целями исследования для группы наблюдения являются:

- EFS_D: бессобытийная выживаемость измеренная от времени диагноза до событий либо последнего наблюдения пациента без событий. Определения событий дано на странице 42.
- EFS_L : локорегиональная EFS измеренная от времени постановки диагноза до локорегионального события или последнего наблюдения пациента без локорегиональных событий. Локорегиональные события определяются как (i) смерть, связанная с локорегиональной болезнью, (II) локальная прогрессия резидуальной первичной опухоли, (iii) локорегиональный рецидив, которому предшествовала полная ремиссия первичной опухоли определенный с соответствием с описанием на странице 160.
- EFS_R для пациентов с регрессией : EFS измеренная от начала регрессии до события либо последнего наблюдения пациента без событий. Начало регрессии определяется как время, когда регрессия

первичной опухоли >10% по крайней мере по донному из размеров и нет роста по другим размерам документированным узи, МРТ или КТ впервые отмеченное (при условии, что последующие исследования способны подтвердить эту регрессию). Определение событий дано на странице 46.

- EFS_{stage 4}: время от постановки диагноза до перехода в 4 стадию, смерть от болезни, или последнего наблюдения если нет перехода в 4 стадию и пациент жив
- OS: общая выживаемость измеренная от даты диагноза до смерти от каких либо причин или последнего наблюдения для живущих пациентов
- TTPR: время от начала регрессии первичной опухоли измеренное от даты диагноза до начала регрессии или последнего наблюдения если регрессии не отмечено. Начало регрессии описано в определении EFS_R.
- TTNT: время до нормализации опухолевых маркеров ВМК и ГВК в моче, измеренное от даты диагноза до времени исследования когда впервые был получен нормальный результат по ВМК и ГВК. ВМК и ГВК результаты должны быть разделены в соответствие с возрастным уровнем данным в исследовательской лаборатории.
- Для стадии 4S

TTND: Время до очевидного отсутствия болезни измеренное от даты диагноза до полной регрессии или последнего наблюдения за пациентом при отсутствии полной регрессии. Полная регрессия определяется как отсутствие первичной опухоли плюс нормализация опухолевых маркеров плюс отсутствие признаков метастазов в печень (подтвержденных нормализацией печени по данным Узи) плюс отсутствие метастазов в кожу.

- Статус первичной опухоли через 12 месяцев после постановки диагноза. Это статус первичной опухоли описан в секции стр. 46
- Лучший статус первичной опухоли в течении первых 12 месяцев после диагноза определенный в соответствии с секцией стр.46
- Проспективный молекулярный анализ для определения молекулярных маркеров генного чипа нейробластомы
- Хирургия:
- Объем первичной операции разделенный на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Первичная операция. Первичная операция это первая операция, выполненная пациенту
- Объем лучшей операции во времени t выполненная во время протокольного лечения разделенная на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Лучшая операция это операция, выполненная во времени t во время протокольного лечения, которая достигает наиболее полного удаления опухоли.
- Осложнения связанные с операцией рассмотренные отдельно: нефрэктомия, кровотечение, инфекции, кишечная непроходимость, и другие.
- Химиотерапия:
- Потребность в химиотерапии для контроля прогрессии (определение в соответствие со страницей 46)
- Химиотерапия требует разделения на (i) прогрессирование и симптомы контролируются после 1x N4 цикл, (ii)прогрессирование и контроль после 2 x N4 циклов, (iii) прогрессирование и контроль после 3 x N4 циклов, (iv) прогрессирование и контроль после 4 x N4 циклов, (v) прогрессирование и нет контроля

после 4 x N4 циклов, нет перехода в 4 стадию, лечение продолжается в соответствие со средней группой риска , (vi) переход в 4 стадию через какое то время, лечение продолжается в соответствие с высокой группой риска (дети ≥ 1 года) или средней группой риска (дети < 1 года на момент диагноза)

6.5 Выбор субъекта

6.5.1 Критерии включения

Для принятия в группу наблюдения NB2004, если пациент удовлетворяет следующим критериям:

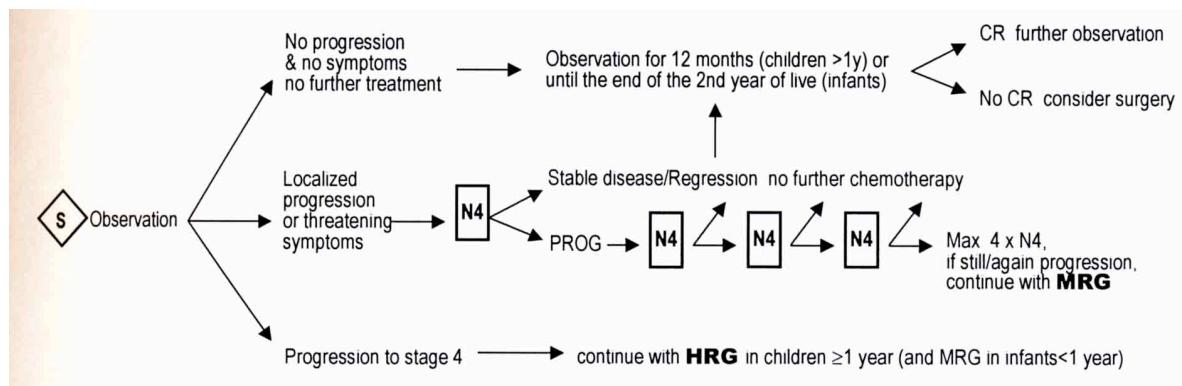
- Впервые выявленная нейробластома в соответствии с общепринятыми критериями: гистологический диагноз по опухоловой ткани (INSS стадии 1-3 и 4S, стадирование страница 128) или наличие четких признаков клеток нейробластомы в костном мозге и увеличение уровня метаболитов катехоламинов (ГВК, ВМК) в крови и моче (только стадия 4S).¹⁹
 - Возраст: от 0-21 год (INSS стадия 1-2), <2 лет (INSS стадия 3), <1 (INSS стадия 4S).
 - Молекулярные маркеры:
 - Нет N-MYC амплификации (для всей группы наблюдения)
 - Нет аберраций 1p (только стадии 2-3)
 - Информированное согласие опекунов или пациента в соответствие с возрастом и психоэмоциональным статусом.
 - Отсутствие беременности или достаточная контрацепция во время химиотерапии для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

6.5.2 Критерии исключения

Любая сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия.

Эти пациенты могут быть зарегистрированы в трайле NB 2004, но не включаются в промежуточный и окончательный анализ.

6.6 Лечение группы наблюдения



6.6.1Обзор, рисунок 14: Обзор группы наблюдения в протоколе NB2004 (S = Операция N4 = циклы химиотерапии)

6.6.2 Стадии 1-3 нейробластомы без жизнеугрожающих инициальных симптомов

Эти пациенты не получают пост операционной химиотерапии независимо от объема выполненной операции и размера остаточной опухоли.

Они подвергаются только хирургическому лечению. Объем резекции опухоли - определяется хирургом. Полная резекция показана в том случае, если только риск каких либо осложнений предполагается низким. Нефрэктомия с удалением опухоли или другие калечащие операции не приемлемы. Если риск осложнений предполагается высоким частичная резекция или даже только биопсия предпочтительнее. Во время операции, опухолевая ткань должна быть отобрана для гистологического и молекулярного исследования. Детали отбора опухолевой ткани смотри в части 15.3 на странице 130.

6.6.3 Стадия 1 и 2 без макроскопически резидуальной опухоли

Наблюдение в соответствие со страницей 41.

6.6.4 Стадия 2 и 3 с макроскопически резидуальной опухолью

Наблюдение за резидуальной опухолью требует переоценки размера опухоли и опухолевых маркеров каждые 6 недель. МРТ должно быть выполнено повторно по крайней мере через 12 месяцев наблюдения.

Регулярное наблюдение заканчивается в конце 2 года жизни (возраст на момент диагностики меньше 1 года) или 12 месяцев после 1 операции (возраст на момент диагностики \geq 1 года).

Если резидуальная опухоль подвергается полной регрессии, наблюдение в соответствии с планом на странице 41.

Если резидуальная опухоль не исчезает полностью, повторная операция обсуждается с руководством исследования.

6.6.5 Руководство по рецидивам или прогрессии во время наблюдения

Если рецидив или прогрессирование диагностируются во время наблюдения, полное стадирование (опухолевые маркеры, МРТ, МИБГ-сцинциграфия, оценка состояния костного мозга) обязательны. Каждый рецидив, прогрессия, или смерть требуют отчета о событии.

6.6.5.1 Местный рецидив после 1 стадии нейробластомы:

Повторная хирургическая операция и химиотерапия должны обсуждаться консилиумом, МРТ изображение требуется для проведения дискуссии.

6.6.5.2 . Местная прогрессия резидуальной опухоли при 2-3 стадии.

Местная прогрессия должна быть подтверждена в референс лучевой лаборатории.

Если прогрессия будет подтверждена в референс лучевой лаборатории или жизнеугрожающие опухоль ассоциированные симптомы разовьются, пациент получит N4 цикл для индукции регрессии (детали N4 цикла смотри на странице 79). Так быстро как рост опухоли остановиться или исчезнут симптомы, нет последующей химиотерапии. Пациент продолжает тщательно наблюдать.

Регулярное наблюдение заканчивается в конце 2 года жизни (возраст на момент диагностики меньше 1 года) или 12 месяцев после 1 операции (возраст на момент диагностики ≥ 1 года). Если резидуальная опухоль не исчезает полностью, повторная операция обсуждается (МРТ изображение для обсуждения необходимо).

Если симптомы прогрессирования не контролируются после 4 -х N4 циклов, пациент включается в группу среднего риска. Пожалуйста, проконтактируйте с офисом трайла и обсудите детали. Перед началом терапии по средней группе риска, новая биопсия или резекция с последующей полной гистологией и молекулярной оценкой рекомендуются. Гистология и молекулярный анализ необходимы для определения отличий, не отвечающих опухолей от дифференцирующихся или пергрессирующих. Решение о последующей терапии может базироваться только на этих результатах.

Токсичность каждого цикла химиотерапии должна быть документирована. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте СТСАЕ-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf. Если токсичность оказалась непредвиденной или тяжелой, контактируйте с офисом трайла и требуется SAE отчет.

6.6.5.3 Рецидив или прогрессия до 4 стадии

Метастатический рецидив или прогрессия до 4 стадии требуют интенсивного лечения. Дети ≥ 1 года получают лечение для высокой группы риска (страница 65). Новорожденные <1 года, у которых появились метастазы не характерные для стадии 4S (т.е. прогрессирование поражения костного мозга более 10% или появление метастазов других кроме отсевов в кожу и печень) получают лечение в соответствие со средней группой риска (страница 56).

6.6.5.4 Стадия 1-3 нейробластомы с жизнеугрожающими инициальными симптомами

Эти пациенты изначально подвергаются хирургическому лечению. Объем резекции опухоли определяется хирургом. Полная резекция показана в случае, когда риск каких-либо осложнений является низким. Опухолевая нефрэктомия (а приори) или другая калечашая операция не приемлема. Если риск осложнений представляется высоким, частичная резекция или даже только биопсия может быть приемлема. Во время любой операции, опухолевая ткань должна быть отобрана для гистологического и молекулярного исследования. Детали отбора опухолевой ткани смотри часть 15.3 на странице 130.

Жизнеугрожающие симптомы, ассоциированные с опухолью, которые остаются после резекции опухоли (т.е. не разрешившиеся после резекции) и ведущие к:

- Тяжелому ухудшению общего состояния
- Тяжелым нарушениям питания, ведущим к потере веса
- Дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO₂ превышающей 60мм ртутного столба
- Циркуляторной недостаточности, определяемой как гипотензия или гипертензия в соответствии с уровнем возрастного кровяного давления
- Печеночной недостаточности, определяемой как 3 степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с NCI-CTC критериями токсичности

- Почечной недостаточности: нарушение в выделении мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза
- Вновь появившееся интраспинальное поражение документированное по МРТ, независимо от симптомов
- Недостаточность других органов или систем
- Смерть, от какой либо причины
- Любые вторичные злокачественные заболевания

Только местный врач может точно установить тяжесть этих симптомов. Поэтому, перечисленное может быть как руководство.

Пациенты получают после операционную химиотерапию N4 циклы (детали N4 циклов на странице 79) для индукции регрессии. Так скоро как рост опухоли и симптомы будут контролироваться (т.е. стабилизация болезни или индукция регрессии), не будет последующей химиотерапии. Пациент тщательно наблюдается.

Если прогрессия симптомов не контролируется после 4 N4 циклов, пациент включается в среднюю группу риска. Перед началом терапии по средней группе риска, новая биопсия или резекция с последующей полной гистологией и молекулярной оценкой рекомендуются. Гистология и молекулярный анализ необходимы для определения отличий, не отвечающих опухолей от дифференцирующихся или пергрессирующих. Решение о последующей терапии может базироваться только на этих результатах.

Токсичность каждого цикла химиотерапии должна быть документирована в формах химиотерапии на странице 145. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте CTCAE-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf. Если токсичность оказалась непредвиденной или тяжелой, контактируйте с офисом трайла и требуется SAE отчет.

Пациенты с бессимптомным интраспинальным поражением найденном на МРТ, должны подвергаться резекции интраспинальной опухоли каждый раз, когда это возможно без риска. Резецированная ткань должна быть отобрана для гистологического и молекулярного исследования. Эктратраспинальная часть опухоли не требует химиотерапии и должна наблюдаться с соответствием с группой наблюдения NB2004, если только не определяются молекулярные маркеры, характерные для групп риска.

6.6.6Стадия 4S

Для стадии 4S не характерна прогрессия.^{52,121} Поэтому, рост первичной опухоли, или поражение печени, или кожные метастазы без клинического ухудшения не требуют операции или химиотерапии. Но любые клинически признаки ухудшения могут требовать мягкой химиотерапии N4 циклами для индукции регрессии. Только местный врач может точно установить тяжесть этих симптомов. Поэтому, перечисленное может быть как руководство. Для обсуждения спорных ситуаций в офисе трайла (**КОНСИЛИУМ в ГУРНПЦДОГ**):

- Тяжелое ухудшение общего состояния
- Тяжелые нарушения питания, ведущие к потере веса
- Дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO₂ превышающей 60мм ртутного столба
- Циркуляторная недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с уровнем возрастного кровяного давления

- Печеночная недостаточность, определяемая как 3 степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с NCI-CTC критериями токсичности
- Почечная недостаточность нарушение в выделении мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза
- Вновь появившееся интраспинальное поражение документированное по МРТ, независимо от симптомов
- Недостаточность других органов или систем

Пациенты, удовлетворяющие этим критериям должны получать лечение N4 циклами химиотерапии начинающимися каждый 21 день от 1 дня предыдущего цикла пока прогрессия не будет остановлена. Поэтому, как только стабилизация будет достигнута, последующей химиотерапии не требуется. Нет необходимости индуцировать частичный или полный ответ этой мягкой химиотерапией. Последующее жди и наблюдай достаточно после остановки прогрессии N4 циклами. Детали N4 циклов описаны на странице 79. Все пациенты, получающие лечение N4 циклами продолжают дальнейшее наблюдение в соответствии с группой наблюдения этого протокола.

Если прогрессирование симптомов не контролируется после 4 циклов N4, пациент переводится в группу среднего риска. Пожалуйста, контактируйте с офисом трайла для обсуждения возможностей терапии.

У некоторых пациентов, прогрессия может быть очень быстрой. Гепатомегалия может быть причиной дыхательной недостаточности вследствие увеличения внутрибрюшного давления. Лапаротомия и поверхностная вставка силастической заплаты в абдоминальный угол могут ослабить интраабдоминальное давление. Абдоминальный угол может быть закрыт позже после уменьшения размеров увеличенной печени.¹¹⁸

В любых случаях предшествующего существования или развития отдаленных метастазов в лимфоузлы, поражений костей, вовлечения орбиты или поражение костного мозга, превышающее 10%, в новорожденных не соответствует диагнозу стадии 4S. Эти пациенты получают лечение в соответствие с группой среднего риска протокола NB2004 пока не исполниться 1 год, при отсутствии N-MYC амплификации.

Регулярное наблюдение заканчивается к концу 2 года жизни. Если остаточная опухоль не исчезла полностью, операция должна обсуждаться консилиумом. МРТ изображения требуются для проведения дискуссии.

6.6.7 Выход пациентов из-под наблюдения

Пациентов (если он/она в нормальном психо-интеллектуальном состоянии) и или их опекуны могут отказаться от наблюдения в любое время без объяснения причин и без негативных последствий для последующего лечения.

Наблюдение может быть прекращено по решению местного онколога, а также любом случае по любым медицинским показаниям.

Все пациенты не подвергаются больше наблюдению и получают какое либо лечение, которому они следуют до смерти, потери из-под наблюдения, или пока они не отзывают свое согласие для сбора информации.

11.8 Преждевременное завершение исследования.

Трайл может быть закрыт, преждевременно по принципам исследователей, когда частота событий неприемлемо высока. Так как это исследование наблюдения, частота событий, приводящих к смерти,

определенена для стадий 1/4S и для стадий 2/3 группы наблюдения отдельно с помощью последовательности вероятности в тесте Вальда (страница 126 и 127). Дополнительно, правила остановки для статуса по хромосоме 11q были определены.

7 Пациенты средней группы риска

7.1 Средняя группа риска описание протокола

Определение	Нейробластома средней группы риска стадии 2,3, и 4 новорожденные
План	Проспективное мультицентровое нерандомизированное с историческим контролем исследование
Первичная цель	Бессобытийная выживаемость во вновь выделенной и более интенсивно леченой группе среднего по сравнению с историческим контролем
Вторичные цели	Время от даты диагноза до локорегионального события, время перехода в 4 стадию, общая выживаемость, молекулярные маркеры (хромосома 1p,хромосома 11p, генный чип нейробластомы), наружная лучевая терапия (острые побочные эффекты, поздние эффекты),операция (первичная, лучшая операция, осложнения).
лекарственные препараты трайла	3 x N5 цикла (цисплатин, этопозид, и виндезин) 3 x N6 цикла (винクリстин, дакрбазин, ifосфомид, и доксорубицин) 4 x N7 (низкие дозы циклофосфана через рот) 9 x ретиноевой кислоты 14 дневные циклы Поддерживающая терапия (PCP/ грибковая профилактика, трансфузии,G-CSF)
Критерии включения	Стадия 2/3: возраст от 0-21 года ,аберрации 1p в опухолевой ткани, нет N-MYC- амплификации Стадия 3: возраст \geq 2-21 год , нет N-MYC- амплификации Стадия 4: возраст <1 года, нет N-MYC- амплификации
Критерии исключения	Сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия
Лечебная программа	Первоначально биопсия опухоли или резекция, 6 циклов в альтернирующем режиме N5 и N6 начало каждый 21 день, операция second look резекция тогда, когда подходящий размер опухоли будет достигнут, хирургический риск и предполагаемая резектабельность, Наружная лучевая терапия для активной резидуальной опухоли, поддерживающая терапия через рот 4 циклами N7, Ретиноевая кислота на 12 месяцев (6 месяцев, 3 месячный перерыв, 3 месяца)
Сотрудничающие клиники	> 80 педиатрических онкологических отделений Германии и Швеции
Программа трайла	Пилотная фаза начало: 01 октября 2004 Трайла начал: 01 июня 2005 Закрытие трайла: 30 сентября 2010

7.2 Различия между NB97 и NB 2004.

Таблица 8: Модификация NB2004 средней группы риска vs NB97 стандартный риск

Определение в соответствии с NB97	Определение в соответствии с NB2004
Стадия 2 не резизированная, остаточная опухоль >10% или 5мл, без NMA	Стадия 2, без NMA, присутствие aberrаций 1p
Стадия 3> 1 года, без NMA	Стадия 3, без NMA, присутствие aberrаций 1p Или стадия 3 >2 лет, без NMA
Стадии 2-3 всех возрастов с жизнеугрожающими	Стадия 1-3 всех возрастов с жизнеугрожающими

симптомами	симптомами или прогрессией резистентной к 4 циклам N4 химиотерапии
------------	--

7.3 Цели трайла для средней группы риска

7.3.1 Первичные цели

Средняя группа риска включает всех пациентов с локализованной формой со значительным риском рецидива /прогрессии или смерти. Протокол лечения NB2004 интенсифицирован по сравнению с предыдущим трайлом NB97.

Первичной целью является бессобытийная выживаемость. Ожидается результаты, превышающие данные группы исторического контроля указанные на странице 55. События определяются как смерть от любых причин, случаи любых отдаленных метастазов, повторное появление первичного очага после ответа, или рост остаточной массы, превышающий 25%, после частичного ответа в соответствии с критериями INSS (смотри страницу129).¹⁹

7.3.2 Вторичные цели.

- EFS_L : локорегиональная EFS измеренная от времени постановки диагноза до локорегионального события или последнего наблюдения пациента без локорегиональный событий. Локорегиональные события определяются как (i) смерть связанная с локорегиональной болезнью, (II) локальная прогрессия резидуальной первичной опухоли, (iii) локорегиональный рецидив, которому предшествовала полная ремиссия первичной опухоли определенный с соответствием с описанием на странице 1129.
- EFS_{stage 4} : время от постановки диагноза до перехода в 4 стадию, смерть от болезни, или последнего наблюдения если нет перехода в 4 стадию и пациент жив
- OS: общая выживаемость измеренная от даты диагноза до смерти от каких либо причин или последнего наблюдения для живущих пациентов
- Молекулярные маркеры: статус по хромосоме 1 при статус по хромосоме 11q разделенный в соответствии с критериями, опубликованными Ambros.⁴ Опухолевая ткань собирается и сохраняется в опухолевом банке для последующей оценки других молекулярных маркеров, которые могут считаться имеющими прогностическое значение вовремя продолжения трайла.
- Проспективный молекулярный анализ для определения молекулярных маркеров генного чипа нейробластомы
- Наружная лучевая терапия:
 - Острые побочные эффекты лучевой терапии считаются отдельно.
 - Поздние эффекты лучевой терапии считаются отдельно.
- Хирургическое лечение:
 - Объем первичной операции разделенный на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Первичная операция это первая операция, выполненная пациенту
 - Объем лучшей операции во времени t выполненная во время протокольного лечения разделенная на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Лучшая операция это операция,

выполненная во времени t во время протокольного лечения, которая достигает наиболее полного удаления опухоли.

- Осложнения, связанные с операцией рассмотренные отдельно: нефрэктомия, кровотечение, инфекции, кишечная непроходимость, и другие.

7.3.3 Дизайн исследования

Это мультицентровое, в одну ветвь, не рандомизированное, не слепое исследование. Частота событий мониторируется постоянно. Окончательный анализ ответа первичным и вторичным целям будет выполнен через 3 года после включения последнего пациента .

7.4 Выбор субъекта

7.4.1 Критерии включения

- Нейробластома диагностированная гистологически по опухолевой ткани.¹⁹
- Молекулярные маркеры N-MYC и 1p статус из опухолевой ткани доступны
- Полное первичное стадирование с МРТ, МИБГ-сцинциграфией, оценкой состояния костного мозга и опухолевых маркеров
- Стадия 2: возраст 0-21 год, нет N-MYC амплификации, наличие 1p aberrаций
- Стадия 3: возраст до 2-х лет, нет N-MYC амплификации, наличие 1p aberrаций
- Стадия 3: возраст ≥ 2 года, нет N-MYC амплификации, независимо от 1p статуса
- Стадия 4: возраст до 1 года, нет N-MYC амплификации
- Информированное согласие опекунов или пациента в соответствие с возрастом и психоэмоциональным статусом.
- Отсутствие беременности или достаточная контрацепция во время химиотерапии для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

7.4.2 Критерии исключения

Любая сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия.

7.5 Средняя группа риска лечение

7.5.1 Обзор (рисунок 15)

Стадия 3, ≥ 2 года, нет N-MYC амплификации

Стадия 3, 0-21 год, 1p aberrации, нет N-MYC амплификации

Стадия 2, 0-21 год , 1p aberrации, нет N-MYC амплификации

Стадия 4 < 1 года, нет N-MYC амплификации

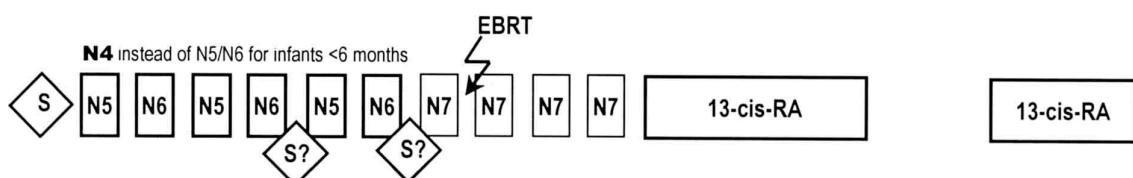


Рисунок 15: Обзор лечения средней группы риска (S= операция, N5/N6/N7=цикли химиотерапии, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-дис ретиноивая кислота)

7.5.2 Интенсивная химиотерапия для средней группы риска

Пациенты до 6 месячного возраста с момента диагностики начинают лечение N4 циклами вместо N5/ N6. Детали смотрите на странице 79. Как только им исполниться 6 месяцев, оставшиеся циклы идут N5и N6 до полного количества 6 циклов химиотерапии с последующей N7поддерживающей терапией и ретиноивой кислотой.

Все пациенты \geq 6 месяцев на момент постановки диагноза получают в альтернирующем режиме N5 и N6 циклы до общего количества 6 циклов химиотерапии. Детали химиотерапии найдете на страницах 80,82. 21 дневный интервал между 1 днями двух последовательных циклов постараться выдержать. Более короткие интервалы позволительны. Более длинные интервалы иногда необходимы для преодоления депрессии костного мозга.

Обычно, перед каждым циклом следующие критерии должны быть реализованы:

- Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $>1000/\text{мкл}$.
- Тромбоциты $> 50000/\text{мкл}$
- Нет признаков инфекции

Если эти критерии не достигнуты, начало цикла должно быть отложено. Если задержка превышает 7 дней или инфекция \geq 3 степени имеется, дозы последующего цикла должны быть изменены. Редукция доз для каждого цикла на страницах 80-82.

Токсичность каждого цикла химиотерапии должна быть документирована. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета стр145 , пожалуйста, используйте CTCAE-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf. Если токсичность оказалась непредвиденной или тяжелой, контактируйте с офисом трайла и требуется SAE отчет.

** пациентам до 1 годас 4 стадией рекомендован забор ПСК, после оценки чистоты костного мозга (МРБ, методами применяемыми в РНПЦДОГ), и хранение, при возникновении необходимости использование в дальнейшем.*

После химиотерапии, все пациенты получают 4 цикла N7 циклофосфамида через рот. Детали химиотерапии найдете на странице 84.

Токсичность N7 циклов должна быть документирована в формах химиотерапии на странице 145. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте CTCAE-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf.

7.5.3 Консолидирующее лечение ретиноивой кислотой для средней группы риска

Лечение 13-cis-ретиноивой кислотой (PK) начинается через 21 день после последнего цикла N7. Ретиноивая кислота доступна в Германии как Roaccutan капсулы. Эти капсулы содержат масло. Для детей раннего возраста, капсулы могут быть открыты или проколоты и масло может быть добавлено в молоко или

мороженное. 13-cis-ретиноивая кислота дается в дозе 160мг/м² в 2-3 разделенных приема последовательно в течении 14 дней с последующим 14 дневным перерывом. Затем начинается следующий цикл. После 6 циклов, пациент 3 месяца отдыхает без лечения. Затем, 13-cis-ретиноивая кислота назначается еще на 3 цикла (страница 88).

Так как увеличение светочувствительности отмечено, избегайте солнечных лучей во время лечения 13-cis-ретиноивой кислотой.

Если употреблять во время беременности 13-cis-ретиноивую кислоту могут развиться тяжелые пороки развития плода (гидроцефалия, микроцефалия, патология ушей, кадиоваскулярная патология, лицевой дисморфизм, эндокринные нарушения, мозжечковые мальформации и другое). Поэтому, контрацепция, начатая за 1 месяц до приема 13-cis-ретиноивой кислоты, обязательна для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

По будущей токсичности и информацию по препарату смотрите на странице 107.

Токсичность каждого РК цикла должна быть документирована. Пожалуйста, используйте CTCAE-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf. Если токсичность оказалась непредвиденной или тяжелой, контактируйте с офисом трайла и требуется SAE отчет.

7.5.4 Лучевая терапия группы среднего риска

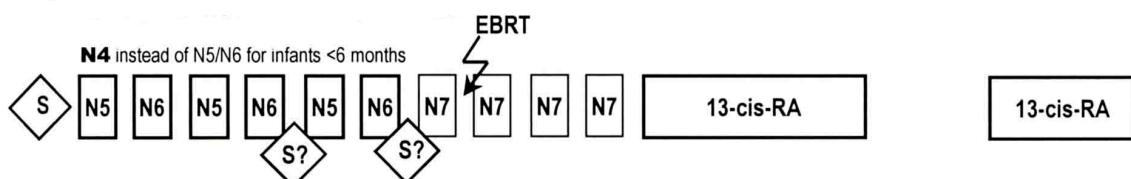


Рисунок 16: Время дистанционной лучевой терапии в средней группе риска (S= операция, N5/N6/N7=циклы химиотерапии, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-цис ретиноивая кислота)

Лучевую терапию получают пациенты с активной остаточной опухолью после 6 циклов индукционной химиотерапии, т.е перед поддерживающей терапией.

***Учитывая невозможность проведения выполнения сцинциграфии с МИБГ, при наличии активной опухоли на повторной операции, пациентам в ГУ РНПЦДОГ дистанционная лучевая терапия будет проводиться.**

Лучевая терапия должна выполняться во время поддерживающей терапии. Она должна быть закончена по крайней мере за 1, а лучше за 4 недели до начала консолидации ретиноивой кислотой, для избегания возможных негативных взаимодействий между лучами и ретиноивой кислотой.

Лучевая терапия для средней группы риска наружная. Детали лучевой терапии смотри в секции 9 на странице 94.

Токсичность должна быть указана в соответствии с системой СТСАЕ-токсичности, опубликованной 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv 3.pdf>.

7.5.5 Хирургическое лечение средней группы риска

Во время любой операции, опухолевая ткань должна быть отобрана для гистологического и молекулярного исследований. Детали смотри в части 15.3 на странице 130.

7.5.5.1 Первичное хирургическое вмешательство.

Первоначально необходима биопсия опухоли для гистологического и молекулярного исследований. Полная резекция первичной опухоли не требуется. Она может быть выполнена выборочно у пациентов, где риск хирургических осложнений представляется низким. Расширенные операции с целью полного удаления первичной опухоли не должны предприниматься. Нефрэктомия, повреждение крупных сосудов или другие осложнения должны избегаться при первичном хирургическом вмешательстве, если только не имеются жизнеугрожающие симптомы вследствие сдавления воздухопроводящих путей, нервов, или крупных сосудов, что может потребовать немедленной резекции опухоли в исключительных случаях. Детали смотри на странице 89.

Для случаев наличия симптомов сдавления интраспинального, немедленное начало химиотерапии предпочтительно, так как имеет меньше побочных эффектов чем операция у этих пациентов (страница 111).

7.5.5.2 Повторная операция

После химиотерапии, резекция должна быть выполнена для опухолей с низким риском разрыва. Поэтому, попытка резекции первичной опухоли может быть предпринята после 4 или 6 цикла ПХТ. Риск от операции должен быть сбалансирован с пользой от радикального удаления. Микроскопически радикальное удаления не требуется. Микроскопические и даже макроскопически остаточная опухолевая ткань приемлема несмотря на факт, что полная резекция ассоциирована с лучшим исходом у пациентов с локализованной нейробластомой старше 1 года¹⁷⁴.

После лучевой терапии, выполнить резекцию будет сложнее вследствие индуцированного лучевой терапией фиброза в области опухоли. Поэтому попытка резекции должна быть предпринята перед лучевой терапией. После проведения ПХТ уменьшение опухоли может быть различным, рассечение опухоли допустимо для облегчения резекции во время повторной операции.

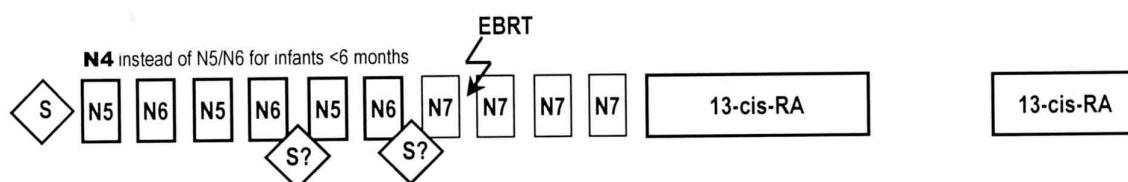


Рисунок 17: Оперативное вмешательство в средней группе риска. Первая операция необходима для получения достаточного объема материала для гистологического и молекулярного исследования. Удаление

опухоли следует за 4 или 6 циклом химиотерапии. Неполное удаление приемлемо (S= операция, N5/N6/N7=циклы химиотерапии, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-цис ретиноивая кислота)

7.6 Выход пациентов из-под наблюдения

Пациенты (если он/она в нормальном психо-интеллектуальном состоянии) и / или их опекуны могут отказаться от наблюдения в любое время без объяснения причин и без негативных последствий для последующего лечения.

Наблюдение может быть прекращено по решению местного онколога, в любом случае по любым медицинским показаниям.

Все пациенты не подвергаются больше наблюдению и получают какое -либо лечение, которому они следуют до смерти, потери из-под наблюдения, или пока они не отзывают свое согласие для сбора информации .

7.7 Досрочное завершение трайла

Трайл может быть закрыт преждевременно по принципам исследователей, когда частота событий станет не приемлемо высокой.

8 Пациенты высокой группы риска

8.1 Описание протокола для высокой группы риска

Определение	Нейробластома стадии 4 (≥ 1 года) или с N-MYC амплификацией при любой стадии
План	Проспективное, мультицентровое, не слепое, нерандомизированное, «проект-окна» исследование
Первичная цель	Бессобытийная выживаемость в обоих рукавах рандомизации
Вторичные цели	Время от даты диагноза до локорегионального события, общая выживаемость, ранний ответ после двух курсов химиотерапии, ответ на индукционную терапию, токсичность химиотерапии (цикл 1,цикл 2, частота циклов химиотерапии с токсичностью ≥ 3 и 4_степени,_операция (первичная, лучшая операция, осложнения), наружная лучевая терапия (острые побочные эффекты, поздние эффекты), МИБГ терапия (активность и общая дозы на организм), молекулярные маркеры (хромосома 1p, хромосома 11p, генный чип нейробластомы).
лекарственные препараты трайла	стандартная ветвь: 3 x N5 цикла (цисплатин, этопозид, и виндезин) 3 x N6 цикла (винкритсин, дакрбазин, ифосфомид, и доксорубицин) TKM (мелфалан, карбоплатин, этопозид) 9 x ретиноевой кислоты 14 дневные циклы Поддерживающая терапия (PCP/ грибковая профилактика, трансфузии,G-CSF)
Критерии включения	Стадия 4: возраст $\geq 1 - 21$ года, или с N-MYC- амплификацией независимо от стадии, 0-21 год
Критерии исключения	Сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия
Лечебная программа	Первоначально биопсия опухоли или резекция, индукционная терапия в соответствии с результатом рандомизации, операция резекции second look тогда, когда подходящий размер опухоли будет достигнут, хирургический риск и предполагаемая резектабельность, TKM. Наружная лучевая терапия после TKM для активной резидуальной опухоли. Ретиноевая кислота на 12 месяцев (6 месяцев, 3 месячный перерыв, 3 месяца) Наблюдение за всеми пациентами как минимум 10 лет
Сотрудничающие клиники	> 80 педиатрических онкологических отделений Германии и Швеции
Программа трайла	Пилотная фаза начало: 01 октября 2004 Трайла начат: 01 июня 2005 Закрытие трайла: 30 сентября 2010

* эксперементальная индукция в ГУРНПЦДОГ не проводится

8.2 Различия между NB97 и NB2004

По сравнению с предыдущим трайлом NB97 были сделаны следующие модификации для высокой группы риска:

- ТКМ для всех пациентов группы высокого риска, так как NB97 продемонстрировал преимущество тех пациентов, которым была выполнена ТКМ. Стадия 4 для детей до 1 года, без N-MYC амплификации имеет хороший прогноз и без ТКМ и поэтому, получает лечение в соответствие со средней группой риска в NB2004.
- Оценка нового режима химиотерапии, содержащего топотекан, в рандомизированном трайле для пациентов высокой группы риска старше 1 года на момент постановки диагноза.

- Консолидация с 13-cis ретиноивой кислотой в дозе 160 мг/м² х день в течении 14 последовательных дней, затем 14 дневный перерыв (дни 15-28) общее число циклов 9. После 6 цикла прологированный перерыв на 3 месяца, затем еще 3 цикла.

8.3 Цели трайла для пациентов высокой группы риска

Цель для NB2004-M высокой группы риска улучшить лучшие результаты предыдущего NB 1999 02 протокола, до этого применявшегося для лечения пациентов высокой группы риска в ГУ РНПЦДОГ. Все пациенты, получившие ТКМ получают биотерапию 13-cis ретиноивой кислотой.

8.3.1 Первичные цели

Первичной целью трайла является сравнительная оценка EFS у пациентов с нейробластомой. События определяются как:

- Рецидив заболевания после полного ответа определенного в соответствии с INSS¹⁹
- Прогрессия остаточной опухоли после первоначального неполного ответа определенного в соответствии с INSS
- Любая смерть
- Любая вторичная опухоль.

8.3.2 Вторичные цели

- **EFS_L**: локорегиональная EFS измеренная от времени постановки диагноза до локорегионального события или последнего наблюдения пациента без локорегиональный событий. Локорегиональные события определяются как: (i) смерть, связанная с локорегиональной болезнью, (II) локальная прогрессия резидуальной первичной опухоли, (iii) локорегиональный рецидив, которому предшествовала полная ремиссия первичной опухоли определенный с соответствии с описанием на странице 160.
- **OS**: общая выживаемость измеренная от даты диагноза до смерти от каких либо причин или последнего наблюдения для живущих пациентов
- **Ранний ответ**: измеренный после 2 циклов химиотерапии (N5+N6 для пациентов высокой группы риска стандартная ветвь или после 60 дней, если второй цикл еще незакончен: полный ответ, очень хороший парциальный ответ, стабилизация болезни, прогрессия или рецидив болезни определенный в соответствии с критериями INSS (страница129)¹⁹.
- **Ответ на индукционную терапию**: измеренный перед ауто-ТКМ или после 280 дней после индукционной терапии, если она еще не закончена: полный ответ, очень хороший парциальный ответ, стабилизация болезни, прогрессия или рецидив болезни определенный в соответствии с критериями INSS (страница129)¹⁹.
- **Токсичность химиотерапии**: разделенная в соответствии с таблицами токсичности в отчетных формах об описании случаев протокола (страница 239). Для токсичности не включенной в формы отчета, разделение в соответствии с NCI-CTCAE шкалой (<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv 3.pdf>) требуется
- Степень токсичности, наблюдалась во время или после цикла химиотерапии 1 (N5 для стандартной ветви или N8 для высокой группы риска экспериментальной группы риска)

- Степень токсичности, наблюдаемая во время или после цикла химиотерапии 2 (N_6 для стандартной ветви или N_8 для высокой группы риска экспериментальной группы риска)
 - Частота циклов химиотерапии с токсичностью ≥ 3 , наблюдаемой во время последнего 6 цикла химиотерапии для каждого пациента ($3 \times (N_5 + N_6)$) для стандартной группы высокого риска и для экспериментальной группы): 0-6 подсчет для пациента, если возможно
 - Частота циклов химиотерапии с токсичностью ≥ 4 , наблюдаемой во время последнего 6 цикла химиотерапии для каждого пациента ($3 \times (N_5 + N_6)$) для стандартной группы высокого риска и для экспериментальной группы): 0-6 подсчет для пациента если возможно.
 - Хирургическое лечение:
 - Объем первичной операции разделенный на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Первичная операция. Первичная операция - это первая операция, выполненная пациенту
 - Объем лучшей операции во времени t выполненной во время протокольного лечения разделенная на: биопсия vs неполная резекция vs макроскопически полная резекция. Лучшая операция - это операция, выполненная во времени t во время протокольного лечения, которая достигает наиболее полного удаления опухоли.
 - Осложнения, связанные с операцией рассмотренные отдельно: нефрэктомия, кровотечение, инфекции, кишечная непроходимость, и другие.
 - Наружная лучевая терапия:
 - Острые побочные эффекты лучевой терапии считаются отдельно.
 - Поздние эффекты лучевой терапии считаются отдельно. Молекулярные маркеры: статус по хромосоме 1p и статус по хромосоме 11q разделенный в соответствии с критериями, опубликованными Ambros.⁴ Опухолевая ткань собирается и сохраняется в опухолевом банке для последующей оценки других молекулярных маркеров, которые могут считаться имеющими прогностическое значение вовремя продолжения трайла.
 - Проспективный молекулярный анализ для определения молекулярных маркеров генного чипа нейробластомы
- *Экспериментальная индукция в ГУРНПЦДОГ не проводится, терапия I ¹³¹МИБГ в РНПЦДОГ не проводится.*

8.4 Выбор субъекта

Каждый пациент должен соответствовать следующим критериям:

- Нейробластома диагностируется в соответствии с прибытыми критериями: гистологический диагноз из опухолевой ткани или присутствие клеток нейробластомы в костном мозге и увеличение уровня метаболитов катехоламинов (ВМК, ГВК) в крови и моче.¹⁹
- Первичное стадирование по МРТ, МИБГ-сцинциграфии, оценке костного мозга, и опухолевых маркеров (ВМК, ГВК в сыворотке и моче)
- Стадия 4: возраст ≥ 1 -21 года, независимо от N-MYC статуса (дети до 1года без N-MYC амплификации получают лечение в соответствии со средней группой риска NB 2004 (страница 56),
- Стадии 1-3/4S с N-MYC- амплификацией независимо от стадии: 0-21 год

- Информированное согласие опекунов или пациента в соответствие с возрастом и психоэмоциональным статусом.
- Отсутствие беременности или достаточная контрацепция во время химиотерапии для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

8.4 Критерии исключения

Любая сопутствующая не протокольная противоопухолевая терапия.

8.5 Лечение пациентов высокой группы риска

8.5.1 Обзор рисунок 18

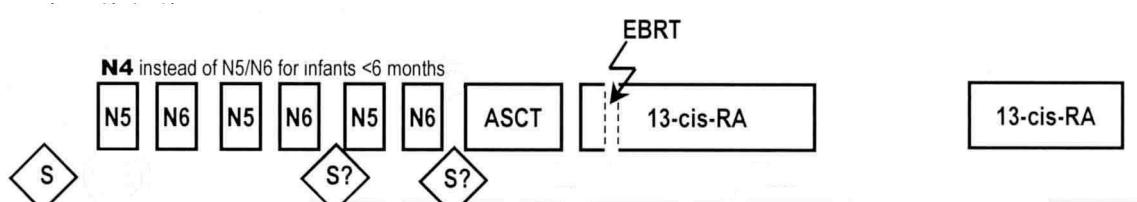


Рисунок 18: Обзор по лечению пациентов высокой группы риска (S= операция , R= рандомизация, N4/5/6/8 циклы, МИБГ-терапия, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-cis-ретиноидная кислота)

8.5.2 Индукционная терапия

Рандомизация

В трайле сравнивается стандартная индукционная терапия с новой содержащей топотекан индукционной терапией. Все пациенты старше 1 года подвергаются рандомизации. Новорожденные с N-MYC амплификацией классифицируются как пациенты высокой группы риска тоже, но не подвергаются рандомизации и получают лечение в соответствии с группой высокого риска стандартная терапия. Они не получают циклов N8.

Как только первоначальное стадирование определяет высокий риск нейробластомы, рандомизация должна быть сделана. После получения информированного согласия родителей или опекунов пациента (страница139) .

Первоначальное стадирование может классифицировать часть пациентов как группу среднего риска, но результат N-MYC амплификации может быть доступен позже, чем начата терапия по средней группе риска. Эти пациенты не подвергаются рандомизации и должны получать лечение в соответствии со стандартной терапией высокой группы риска (без N8).

* Рандомизация в ГУРНПЦДОГ не проводится.

8.5. 3 Индукционная химиотерапия

8.5.3.1 Группа высокого риска стандартная ветвь

Дети до 6 месяцев с N-MYC амплификацией получают лечение в соответствии с группой высокого риска стандартной ветвью. Они начинают с N4 циклов вместо N5/N6 . Детали смотри на странице 79. Как только им исполняется 6месяцев, они продолжают лечение блоками N5 и N6 до общего количества циклов химиотерапии равного 6. с последующей ТКМ и консолидацией ретиноивой кислотой.

Все пациенты ≥ 6 месяцев на момент постановки диагноза получают 6 циклов химиотерапии (в альтернирующем режиме N5 и N6). Детали химиотерапии найдете на страницах 80,82. Это индукционная химиотерапия с последующей ТКМ и консолидацией ретиноивой кислоты.

Циклы назначаются каждый 21 день (т.е 21 дневный интервал между 1 днем каждого цикла). Более короткие интервалы приемлемы. Длинные интервалы иногда необходимы для преодоления депрессии костного мозга. Перед каждым циклом следующие критерии должны выполняться:

- Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $>1000/\text{мкл}$.
- Тромбоциты $> 50000/\text{мкл}$
- Нет признаков инфекции

Если эти критерии не достигнуты, то начало цикла должно быть отложено. Если задержка превышает 7 дней или инфекция ≥ 3 степени имеется, дозы последующего цикла должны быть изменены. Редукция доз для каждого цикла на страницах 80,82.

Токсичность каждого цикла химиотерапии должна быть документирована в формах химиотерапии на странице145. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте СТСАЕ-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv 3.pdf>.

8.5.4 Миелоаблативная высоко-дозная- химиотерапия (MBX).

8.5.4.1 Мобилизация, забор, и CD34-селекция

При 4 стадии нейробластомы поражение костного мозга встречается в 87% случаев и поражения костей в 66% случаев. Мобилизация стволовой клетки возможна только тогда, когда есть подтверждения ответа первоначального поражения костного мозга на лечение. Поэтому, оценка состояния костного мозга должна повторяться, как минимум, перед 3 и 5 циклом химиотерапии как описано на странице 34. Как только костный мозг очистится от клеток нейробластомы (т.е. меньше чем 0,1% нейробластомных клеток по иммуноцитологии), забор стволовой клетки должен быть назначен после последующего цикла химиотерапии.

При отсутствии морфологического поражения костного мозга, оценка МРБ (доступными в РНПЦДОГ методами), и забор ПСК не ранее чем после 2 блока ПХТ.

***критерии оценки чистоты костного мозга с помощью иммунофенотипирования костного мозга и иммуноцитологии.**

Для **мобилизации стволовой клетки** G-CSF назначается через 2 дня после окончания предшествующего цикла химиотерапии. Он назначается в дозе 10мг/кг х день разделенный на 2 дневные дозы. Подкожные инъекции строго рекомендованы. Внутривенная инфузия в течении 4 часов приемлема, но может быть менее эффективной.

Для забора стволовой клетки применяется периферический аферез через сепататор в соответствии с правилами в местном центре детской онкологии .^{124,166}

Обработка продукта афереза необходима, так как минимальное поражение костного мозга не исключается нормальной цитологией и иммуноцитологией.

Данные о резидуальной минимальной контаминации опухолевыми клетками Противоречивы в основном из-за того, что имеется большая разница в чувствительности методов используемых исследования продукта афереза включающих завышенную оценку вследствие хорошо известного неспецифического связывания вторичных антител и завышенной–амплификации ПЦР продукта^{39,58,60}. Обычно ,CD34-селекция может быть достаточной для уменьшения содержания опухолевых клеток.^{33,58}.

CD34-позитивная селекция продукта афереза, в РНПЦДОГ проводится не будет, учитывая противоречивые данные литературы о ее использовании, а также высокой стоимости самой процедуры.

8. 5.5 Режим кондиционирования

После полного стадирования (т.е клинический статус, опухолевые маркеры, МРТ, МИБГ-сцинциграфия и оценка костного мозга из 4-х точек), ТКМ для всех пациентов группы высокого риска.

Режим кондиционирования это мелфалан, этопозид и карбоплатина такой же, как в NB87. Описание химиотерапии найдете на странице 84. Перед ТКМ, аудиометрия, ЭКГ/узи сердца и функция почек требуют оценки. В случае токсичности степени ≥ 3 , альтернативный режим или поддерживающая терапия вместо ТКМ назначаются, обсуждение с офисом трайла (**после решения консилиума ГУ РНПЦДОГ**). Специальные помещения для изоляции пациентов и опыт проведения ауто или алло-ТКМ необходимое условие для каждого госпиталя, где выполняется ТКМ. Строго рекомендуется отправлять пациентов в центры специализирующиеся на выполнении ТКМ.

Токсичность ТКМ должна быть документирована, формы отчета найдете на странице 145. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте CTCAE-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf.

Переливание стволовых клеток.

Обычно, следуют протоколам и правилам местного центра трансплантации. Стволовые клетки размораживаются непосредственно перед реинфузией. Премедикация пациента с атропином, морфином и парацетамолом строго обязательна для предотвращения боли или патологический циркуляторной реакции, во время инфузии холодного трансплантата.

После реинфузии клеток, около 10-14 дней ожидается тяжелая миелосупрессия. Переливание облученных продуктов крови, парентеральное питание, пневмоцистная профилактика, ЦМВ профилактика, профилактика герпеса, ведение мукозита и инъекционная ведение осуществляется в соответствии с местными протоколами трансплантации.

8.5.7 Лучевая терапия

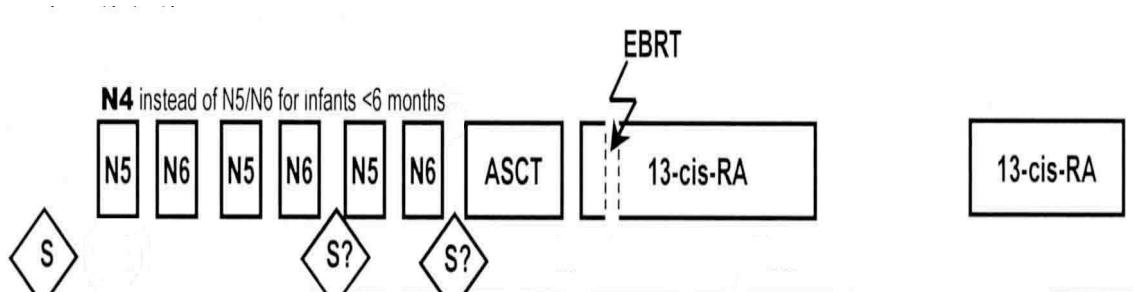


Рисунок 19: время проведения лучевой терапии (S= операция , R= рандомизация, N4/5/6/8 циклы, МИБГ-терапия, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-cis-ретиноивая кислота)

- Лучевую терапию получают пациенты с активной остаточной опухолью после 6 циклов индукционной химиотерапии, т.е перед ТКМ.
- Или четкое МРТ-контрастное увеличение (только для опухолей, которые были инициальном негативны при первичной сцинциграфии).

Остаточная не прогрессирующая не активная масса, видимая только на МРТ, КТ или УЗИ исследовании не требует лучевой терапии.

* *Учитывая невозможность проведения сканирования с I¹²³ МИБГ, активность опухоли будет выявляться по результатам повторной операции, при N-MYC позитивных опухолях облучение ложа опухоли в дозе 21Гр показано всем пациентам, для улучшения локального контроля за опухолью.*

Дистанционная лучевая терапия назначается, как только пациент стабилизируется после ТКМ. Комбинация с ретиноивой кислотой не рекомендована для избегания возможных негативных взаимодействий между лучевой терапией и ретиноивой кислотой. Учитывая то, что начинается консолидации ретиноивой кислотой через 30 дней после ТКМ (критерии смотри страница 88). Консолидация ретиноивой кислотой должна быть прервана во время лучевой терапии.

- *I¹³¹-МИБГ-терапия в ГУ РНПЦДОГ проводится не будет*

8.5.8 Консолидирующее лечение ретиноивой кислотой.

Лечение 13-cis-ретиноивой кислотой (РК) начинается через 30 дней после ТКМ, критерии начала на странице 88.

Для избегания возможных негативных взаимодействий рекомендовано - пациенты не должны получать ретиноивую кислоту во время дистанционной лучевой терапии. Учитывая то, что начать лучевую терапию через 30 дней после ТКМ маловероятно, назначается первый курс 14-дневный РК, прерывание лечения РК во время дистанционной лучевой терапии и возобновление через 1 неделю после окончания.

Ретиноивая кислота доступна в Германии как Roaccutan капсулы. Эти капсулы содержат масло. Для детей раннего возраста, капсулы могут быть открыты или проколоты и масло может быть добавлено в молоко или мороженое. 13-cis-ретиноивая кислота дается в дозе 160мг/м² в 2-3 разделенных приема последовательно в течении 14 дней с последующим 14 дневным перерывом. Затем начинается следующий цикл. После 6 циклов, пациент 3 месяца отдыхает без лечения. Затем, 13-cis-ретиноивая кислота назначается еще на 3 цикла (рисунок 20).

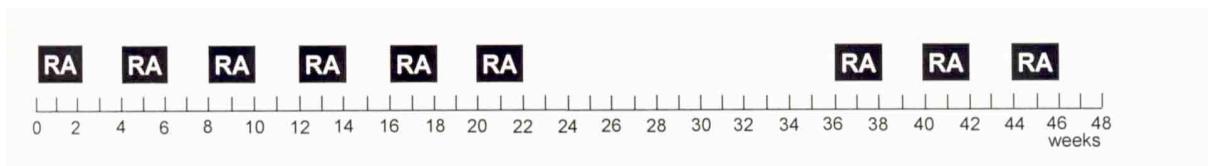


Рисунок 20: время проведения курсов РК

Так как увеличение светочувствительности отмечено, избегайте солнечных лучей во время лечения 13-cis-ретиноивой кислотой.

Если употреблять во время беременности 13-cis-ретиноивую кислоту могут развиться тяжелые пороки развития плода (гидроцефалия, микроцефалия, патология ушей, кадиоваскулярная патология, лицевой дисморфизм, эндокринные нарушения, мозжечковые мальформации и другое). Поэтому, контрацепция, начатая за 1 месяц до приема 13-cis-ретиноивой кислоты, обязательна для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

По будущей токсичности и информацию по препарату смотрите на странице 107.

Токсичность каждого РК цикла должна быть документирована. Если токсичность иная, чем указано в формах отчета, пожалуйста, используйте СТСАЕ-токсичность систему, опубликованную 12 Декабря 2003 NCI. Ее можно найти на http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv_3.pdf.

8.5.9 Операционное лечение для группы высокого риска

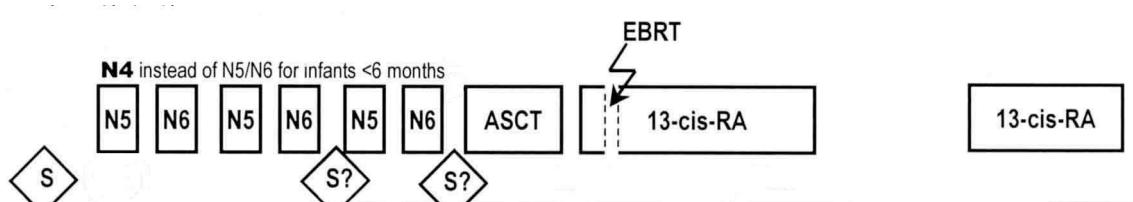


Рисунок 21: время проведения операции в высокой группе риска (S= операция , R= рандомизация, N5/6/8 циклы, МИБГ-терапия, EBRT= дистанционная лучевая терапия, 13-cis-ретиноивая кислота)

8.5.9.1 Первоначальное операционное вмешательство

Цель первоначального вмешательства - забор опухолевой ткани для гистологического и молекулярного исследований. Неполная резекция или только открытая биопсия первичного или метастатического очага допустимы. Полная резекция первичной опухоли не требуется. Она может быть выполнена выборочно у пациентов, где риск хирургических осложнений представляется низким. Расширенные операции с целью полного удаления первичной опухоли не должны предприниматься. Нефрэктомия, повреждение крупных сосудов или другие осложнения должны избегаться при первичном хирургическом вмешательстве.

В некоторых случаях, когда имеются жизнеугрожающие симптомы вследствие сдавления воздухопроводящих путей, нервов, или крупных сосудов может потребоваться немедленная резекция опухоли.

Для случаев наличия симптомов интраспинального сдавления, немедленное начало химиотерапии предпочтительно, так как имеет меньше побочных эффектов, чем операция у этих пациентов.

8.5.9.2 Вторичное хирургическое вмешательство

Если стадирование во время индукционной терапии выявило полный или очень хороший парциальный ответ первичной опухоли или локорегиональных лимфоузлов, дальнейшей хирургической резекции не требуется.

После химиотерапии, резекция должна быть выполнена для опухолей с низким риском разрыва. Поэтому, попытка резекции первичной опухоли может быть предпринята после 4 или 6 цикла ПХТ.

После лучевой терапии, выполнить резекцию будет сложнее вследствие индуцированного лучевой терапией фиброза в области опухоли. Поэтому попытка резекции должна быть предпринята перед лучевой терапией.

В дополнение, хирургически достигнутое уменьшение объема опухоли может способствовать уменьшению полей облучения или возможность полностью избежать лучевую терапию.

Для локализованных опухолей с N-MYC амплификацией, есть тенденция к лучшей бессобытийной выживаемости после полной резекции (5-у -EFS $46\pm 9\%$ после полной резекции vs $20\pm 18\%$ после неполной резекции и 5- у- EFS $13\pm 12\%$ после биопсии, logrank p=0.08).¹⁷⁴ Так как различия не велики, риск выполнения полной резекции должен быть сбалансирован с возможной малой пользой.

Для интенсивно леченой 4 стадии, нет пользы от полной резекции по сравнению с неполной, что продемонстрировано (5-у -EFS $32\pm 4\%$ после полной резекции vs $28\pm 7\%$ после неполной резекции и 5- у- EFS $37\pm 11\%$ после биопсии)¹⁷⁴. Поэтому, полная резекция должна выполняться только в том случае, когда можно избежать повреждения других органов. Опухолевая нефрэктомия или калечащие повреждения других органов должны избегаться.

Для стадии 4 с N-MYC амплификацией, прогноз после полной резекции (5-у -EFS $20\pm 6\%$) и после неполной (5-у -EFS $18\pm 8\%$) одинаков. Пациенты, получившие только биопсию, имеют худший прогноз (5- у -EFS $10\pm 9\%$).¹⁷⁴

8.6 Выход пациентов из-под наблюдения

Пациенты (если он/она в нормальном психо-интеллектуальном состоянии) и / или их опекуны могут отказаться от наблюдения в любое время без объяснения причин и без негативных последствий для последующего лечения.

Наблюдение может быть прекращено по решению местного онколога, в любом случае по любым медицинским показаниям.

Все пациенты не подвергаются больше наблюдению и получают какое-либо лечение, которому они следуют до смерти, потери из-под наблюдения, или пока они не отзывают свое согласие на сбор информации.

8.6 Досрочное завершение трайла

Трайл может быть закрыт, преждевременно по принципам исследователей, когда частота событий станет не приемлемо высокой.

9 Элементы лечения

9.1 N4 цикл

9.1.1 Критерии для начала N4 цикла

- Прогрессирование у пациентов из группы наблюдения или наличие жизнегрозжающих симптомов у пациентов группы наблюдения при первичной диагностике
- Дети до 6 месяцев, классифицированные как средняя или высокая группа риска
- ОАК: Лейкоциты >2000/мкл, гранулоциты > 500/ мкл, тромбоциты >50.000/мкл

	Доксорубицин	15 мг/м ² х день	Дни 1,3, и 5	30 минут
	Винкристин	0,75 мг/м ² х день	Дни 1,3, и 5	струйно
	циклофосфан	300 мг/м ² х день	Дни с 1 по 7	30 минут
	месна	3 x 60 мг/м ² х день 0,4,8 час от начала циклофосфана	Дни с 1 по 7	струйно
	Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст			

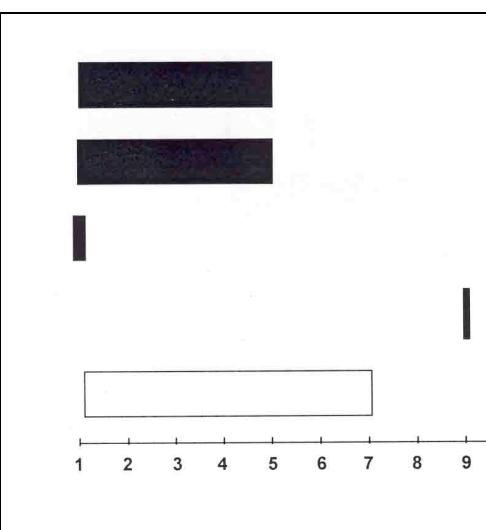
9.1.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста

	Дети до 1 года и дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
Доксорубицин	0,5 мг/кг х день	15 мг/м ² х день	Дни 1,3, и 5 – 30 минутная инфузия
Винкристин	0,025 мг/кг х день	0,75 мг/м ² х день Максимум 2 мг	Дни 1,3, и 5 в/в струйно
циклофосфан	10 мг/кг х день	300 мг/м ² х день	Дни с 1 по 7 30 минутная инфузия
месна	3 x 2 мг/кг	3 x 60 мг/м ² х день	Дни с 1 по 7 в/в струйно 0,4,8 час от начала циклофосфана
Гидратация	50 мл мг/кг х день Плюс через рот неограниченно	2000 мл/м ² х день	Дни 1-7

9.2 N5 цикл

9.2.1 Критерии для начала N5

- ОАК: Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $> 1000/\text{мкл}$, тромбоциты $>50.000/\text{мкл}$ (исключая пациентов с массивным поражением костного мозга)
- Ототоксичность ≤ 2 степени (т.е уменьшение ≤ 30 Дб на 2 Кгц, требуется аудиометрия)
- Креатинин $\leq 150\%$ от верхней границы нормы, клиренс по эндогенному креатинину $\geq 70 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$
- Отсутствие признаков инфекции
- Возраст >6 месяцев



The diagram illustrates the timing of chemotherapy drugs relative to each other and to a timeline from day 1 to day 9. The timeline is marked with numbers 1 through 9. To the left of the timeline, there are four dark rectangular boxes representing drug infusions. A vertical line connects the top two boxes. Below the timeline, there is a horizontal white box representing hydration. The legend indicates:

Лекарство	Доза	Время	Продолжительность
Цисплатин	$40 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни 1 по 4	96 часов
Этопозид	$100 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни 1 по 4	96 часов
виндезин	$3 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ Максимум 6 мг	День 1	1 час
G-CSF	$5 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$ подкожно	С дня ≥ 9 до уровня Лейкоцитов $> 10 / \text{мкл}$	
гидратация	$3000 \text{ мл}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 6	

Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст

9.2.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста

	Дети до 1 года и дети $<10 \text{ кг}$ веса	Дети ≥ 1 года	
Цисплатин	$1,3 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$40 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 4 инфузия продолженная 96 часов
Этопозид	$4,2 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$100 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 4 инфузия продолженная 96 часов
Виндезин	$0,1 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$3 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	День 1 часовая инфузия
Гидратация содержащая Mg, Ca, K	$3000 \text{ мл}/\text{м}^2 \times \text{день}$	$3000 \text{ мл}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни 1-6

* В РБ нет виндезина, будет замене винкристином в дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ ($0,05 \text{ мг}/\text{кг}$)

9.2.3 Редукция доз

Если задержка восстановления костного мозга ведет к увеличению интервала ≥ 28 дней от 1 дня предыдущего цикла или инфекции 4 степени - редукция доз этопозида до $3,2 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$ для новорожденных и $80 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ для детей ≥ 1 года в следующем цикле N5 рекомендовано. Пожалуйста обратите внимание, что у новорожденных доза этопозида измеренная по плазменному уровню выше чем доза у детей ≥ 1 года.

Ототоксичность > степени 2 - замена цисплатина на карбоплатин 100 мг/м² х день 96 часовой продленной инфузией.

9.3 N6 цикл.

9.3.1 Критерии начала N6 цикла

- ОАК: Лейкоциты >2000/мкл, лимфоциты > 1000/ мкл, тромбоциты >50.000/мкл исключая пациентов с массивным поражением костного мозга)
- Креатинин \leq 150% от верхней границы нормы, клиренс по эндогенному креатинину \geq 70 мл/мин х 1,73 м²
- Отсутствие признаков инфекции
- Нет очевидной кардиомиопатии (ЭКГ и узи сердца необходимо)

винкристин	1,5 мг/м ² х день (максимум 2 мг)	Дни 1 и 8	За 1 час
Дакарбазин	200 мг/м ² х день	Дни 1 по 5	За 1 час
Ифосфомид	1500 мг/м ² х день	Дни с 1 по 5	120 часов Приостановить на дакарбазина
Доксорубицин	30мг/ м ²	6-7 день	За 4 часа внутривенно
G-CSF	5 мг /кг х день подкожно	С дня \geq 10 до уровня лейкоцитов > 10 /мкл	
гидратация	3000 мл/м ² х день, с месной 900 мг/м ² х день	Дни с 1 по 7	
Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст			

9.3.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста (для детализации смотри план введения на странице 236)

	Дети до 1 года и дети <10 кг веса	Дети \geq 1 года	
Винкристин	0,05мг/кг х день	1,5 мг/м ² х день	Дни с 1 по 8 инфузия 1 час
дакарбазин	6,7мг/кг х день	200 мг/м ² х день	Дни с 1 по 5 инфузия 1 час
Ифосфамид	50 мг/кг х день	1500мг/м ² х день	День 1-5 продолженная инфузия 120 часов
Доксорубицин	1мг/кг х день	30 мг/м ² х день	Дни 6-7 инфузия за 4 часа
Месна ⁶⁶	30 мг/кг х день	900 мг/м ² х день	Дни с 1 по 7 продолженная инфузия 120 часов

9.3.3 Редукция доз

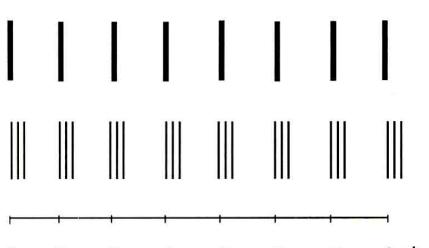
Если задержка восстановления костного мозга ведет к увеличению интервала ≥ 28 дней от 1 дня предыдущего цикла или инфекции 4 степени

- 1-й шаг: редукция ифосфомида до $1000 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ инфузия
- 2-й шаг: не включать дакарбазин в следующий N6 цикл и проинформировать офис трайла

9.4 N7 цикл

9.4.1 Критерии начала N7 цикла

- ОАК: Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $> 1000/\text{мкл}$, тромбоциты $>50.000/\text{мкл}$
- Отсутствие тяжелой инфекции

	циклофосфан	$150 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 8
	месна	$3 \times 30 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ 0,4,8 час от начала циклофосфана	Дни с 1 по 8 струйно
	Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст		

9.4.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста

(для детализации смотри план введения на странице 234)

	Дети до 1 года и дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
циклофосфан	5мг/кг x день	$150 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 8 через рот (или инфузия 1 час)
месна	$3 \times 1 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$3 \times 30 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 8 через рот 0,4,8 час от начала циклофосфана

9.4.3 Редукция доз

Не применяется

9.5 ВДХТ = МЕГАТЕРАПИЯ

9.5 .1 КРИТЕРИИ НАЧАЛА МЕГАТЕРАПИИ

- ОАК: Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $>1000/\text{мкл}$, тромбоциты $>50.000/\text{мкл}$
- Ототоксичность ≤ 2 степени (т.е уменьшение ≤ 30 Дб на 2 Кгц, требуется аудиометрия), если степень ототоксичности ≥ 3 степени, проинформировать офис трайла
- Креатинин $\leq 150\%$ от верхней границы нормы, клиренс по эндогенному креатинину $\geq 70 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$
- Уровень гепатотоксичности ≤ 2 степени
- Кардиомиопатия ≤ 1 степени (ЭКГ и узи сердца необходимо)
- Отсутствие признаков инфекции

мелфалан	$45\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни -8 до -5	30 минут
Этопозид	$40 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	День -4	За 4 часа
карбоплатин	$500\text{мг}/\text{м}^2 \text{ день}$	Дни - 4 по -2	За 1 час
CD34+ стволовая клетка	$\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$	День 0	
G-CSF	$10 \text{ мг} / \text{кг} \times \text{день}$ подкожно	С дня ≥ 2 до уровня Лейкоцитов $> 10 / \text{мкл}$	
гидратация	$3000 \text{ мл}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с -8 по -1	
Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст			

Если есть любое остаточное накопление МИБГ: МИБГ-терапия перед ТКМ

Если остаточное МИБГ в первичной опухоли: дополнительно дистанционная лучевая терапия 36-40Гр после мегатерапии

9.5.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста

	Дети до 1 года и дети $<10 \text{ кг}$ веса с N-MYC амплификацией	Дети ≥ 1 года	
Мелфалан	$1,5 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$45 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с -8 по -5 инфузия за 30 минут
Этопозид	$40 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$40 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	Дни -4 за 4 часа инфузии
Карбоплатин	$16,6 \text{ мг}/\text{кг} \times \text{день}$	$500 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни -4 по -2 инфузия за 1 час
Стволовая клетка	$\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34+}/\text{кг}$	$\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34+}/\text{кг}$	День 0

*ВДХТ должна документироваться используя ЕВМТ и Педиатрический регистр стволовой клетки (ПРСК) ФОРМЫ НА СТРАНИЦЕ 146. Детали найдете на <http://www.uni-essen.de/prst..> Данные ПРСК доступны для NB2004. трайла. Поэтому, сверх документация для NB2004 не требуется пока на заполнена документация ПРСК.

9.5.3 N8 цикл

9.5.3.1 Критерии для начала N8 цикла

- Только для пациентов ≥ 1 года группа высокого риска экспериментальная ветвь
- ОАК: Лейкоциты $>2000/\text{мкл}$, лимфоциты $> 1000/\text{мкл}$, тромбоциты $>50.000/\text{мкл}$ исключая пациентов с массивным поражением костного мозга)
- клиренс по эндогенному креатинину $\geq 70 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$
- Отсутствие признаков инфекции
- Печеночная токсичность ≤ 2 степени

The diagram illustrates the timeline of the N8 cycle. It shows a sequence of vertical bars representing days. Days 1 through 7 are grouped together. A break follows, indicated by a longer gap between bars. Days 8 through 10 are grouped together. The cycle concludes at day 168, which is explicitly labeled.

Топотекан	1,0 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ (начало 6 часов после циклофосфана день 1)	Дни 1 -7	За 168 часов
Циклофосфан	100 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ (начало за 6 часов до топотекана день 1)	Дни с 1 по 7	За 1 час
месна	3 x 20 $\text{мг}/\text{м}^2 \text{ день}$ 0,4,8 час от начала циклофосфана	Дни с 1 по 7	струйно
Этопозид	100 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни 8 по 10	За 1 час
G-CSF	5 $\text{мг}/\text{кг} \times \text{день}$ подкожно	С дня ≥ 12 до уровня Лейкоцитов $> 10 / \text{мкл}$	
гидратация	2000 $\text{мл}/\text{м}^2 \times \text{день},$	Дни с 1 по 7	

Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри текст

9.5.3.2 Дозы для новорожденных и детей младшего возраста

	Дети до 1 года	Дети ≥ 1 года, дети $<10 \text{ кг}$ веса используются дозы на вес тела ($1\text{м}^2 = 30 \text{ кг}$)	
топотекан	Не применяется	1,0 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 7 инфузия продолженная 168 часов начало через 6 часов после циклофосфана
циклофосфан	Не применяется	100 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 -7 за 1 час, начало за 6 часов до топотекана
этопозид	Не применяется	100 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	За 1 час
Месна ⁶⁶	Не применяется	3 x 20 $\text{мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$	Дни с 1 по 7 в/в струйно на 0,4,8 час после циклофосфана

9.5.3.3 Редукция доз

Если задержка восстановления костного мозга ведет к увеличению интервала ≥ 28 дней от 1 дня предыдущего цикла или инфекции 4 степени

- Редукция дозы топотекана до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2 \times \text{день}$ в следующем цикле

9.6 Ретиноивая кислота

9.6. 1 Критерии начала ретиноивой кислоты

- Ретиноивая кислота (РК) начинается на 30 день после 0 дня ТКМ.
- Для избегания возможных негативных взаимодействий, пациенты не должны получать РК во время дистанционной лучевой терапии. Учитывая то, что начать лучевую терапию через 30 дней после ТКМ маловероятно, назначается первый курс 14-дневный РК, прерывание лечения РК во время дистанционной лучевой терапии и возобновление через 1 неделю после окончания.
- Лейкоциты $>1000 / \text{мкл}$, гепатотоксичность ≤ 2 степени; нормальный уровень кальция в плазме.
- Нет тяжелых инфекций, нет остаточного мукозита или дерматита после ТКМ.

9.6. 2 Контроль во время курсов ретиноивой кислоты

ОАК, электролиты (особенно кальций), креатинин, функция печени, и триглицериды на день 1, 8, 15 каждого цикла.

9.6.3 Дозы

160 мг/м² х день в 2-3 приема на 14 дней затем 14 дневный отдых до 6 циклов, затем 3-х месячный перерыв затем еще 3 цикла:

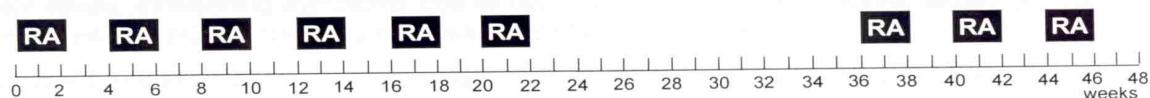


Рисунок 22: время проведения циклов лечения ретиноивой кислотой

Ретиноивая кислота доступна в Германии как Roaccutan® капсулы. Эти капсулы содержат масло. Для детей раннего возраста, капсулы могут быть открыты или проколоты и масло может быть добавлено в молоко или мороженное.

Модификация доз

Если кожная токсичность не переносима - местное лечение с витамин Е содержащими кремами. В случае неудачи – местно крема содержащие кортикоэстериоиды или – через рот витамин Е (не рекомендовано вследствие возможного взаимодействия с РК и снижения эффекта последней). Если побочные эффекты РК не возможно купировать – остановка цикла раньше чем на 14 день (уменьшение дневной дозы не рекомендуется).^{40,92}

Гиперкальциемия (> 3.0 ммоль/л) – остановка начатого цикла. Следующий цикл РК должен быть начат в соответствии с планом, если уровень кальция вернулся к норме. Если гиперкальциемия развилась вновь, остановка цикла и контакт с офисом трайла.

9.6.3 Предупреждение

Учитывая увеличение светочувствительности, избегать воздействия открытого солнца во время лечения РК. Назначение РК во время беременности приводит к развитию тяжелых пороков развития. Поэтому, контрацепция, начатая за 1 месяц до РК обязательна для женщин и подростков, кто может забеременеть.

9.7 Хирургия

Хирургическое вмешательство должно выполняться детским хирургом, имеющим опыт в оперировании больных с нейробластомой. Поэтому, рекомендована транспортировка пациентов в специальную клинику.

Перед любой операцией, резектируемость опухоли должна оцениваться по данным УЗИ, КТ или МРТ. Все результаты первичного стадирования и – для пациентов с химиотерапией – результаты последующего наблюдения и оценки должны быть доступны хирургу. Решение о времени и риске удаления опухоли должны основываться на локализации первичной опухоли, ее взаимоотношения с окружающими органами, пересечение срединной линии, и потенциальным вовлечением лимфоузлов.

9.7.1 Первичное хирургическое вмешательство

Первично, только биопсия опухоли для проведения гистологического и молекулярного исследований необходима. Детали сбора материала и формы отправки смотри секцию 15.3 (начало на странице 130). Полная резекция первичной опухоли может быть предпринята у выборочного числа пациентов, где риск хирургических осложнений очень мал. Это используется только у пациентов с локализованной формой заболевания, где резекция первичной опухоли может иметь результат при стадии 1.

При локализованных опухолях и для пациентов с 4 стадией, любые расширенные операции для удаления первичной опухоли должны избегаться. Нефрэктомия, повреждение крупных сосудов или другие осложнения первичной операции не приемлемы, так как большинство локализованных опухолей имеют хороший прогноз, даже если остаточная опухоль имеется. Так как метастатическая болезнь (стадии 4 и 4s) не излечивается радикально хирургическим вмешательством, очевидна ограниченная роль операции.¹⁷⁴

В очень небольшом количестве случаев, жизнеугрожающие симптомы вследствие сдавления воздухоносных путей, нервов, крупных сосудов и поперечная миелопатия могут потребовать немедленной резекции опухоли.

В случае бессимптомного интраспинального вовлечения, резекция интраспинальной части опухоли рекомендована если пациент классифицирован как пациент группы наблюдения (смотри страницу 111). В случае наличия симптомов интраспинального вовлечения и в случае всех пациентов из средней/высокой группы риска, немедленное начало химиотерапии рекомендовано так, как химиотерапия имеет меньше побочных эффектов у этих пациентов по сравнению с хирургическим вмешательством.

9.7.2 Повторная операция

9.7.2.1 Для пациентов из группы наблюдения

Для пациентов из группы наблюдения с непрогрессирующей опухолью, стандартная резекция не рекомендуется, но может быть выполнена если опухолевая ткань не регрессирует в будущем к концу 2 года жизни (для пациентов <1 года на момент постановки диагноза) или спустя год наблюдения (пациенты ≥ 1 года на момент постановки диагноза) если риск выполнения операции мал. Если имеется значительный риск, последующее наблюдение строго рекомендовано. Повторная операция должна обсуждаться консилиумом. МРТ изображения необходимы для обсуждения.

9.7.3 Повторная операция для пациентов, получающих химиотерапию

После химиотерапии, резекция может быть выполнена у пациентов с низким риском разрыва опухоли. Поэтому резекция первичной опухоли должна быть предпринята после первых циклов химиотерапии. Риск операции должен быть сбалансирован с выгодной от полной резекции для данного пациента. Полная микроскопическая резекция не требуется у любого пациента. Макроскопически полная резекция коррелирует с лучшим исходом только в случае локализованной формы нейробластомы ≥ 1 года, но не в случае локализованной формы нейробластомы у пациентов до 1 года или в случае 4 стадии болезни.¹⁷⁴

После лучевой терапии, резекция может быть более сложной вследствие индуцируемого фиброза ложа опухоли. Поэтому, резекция должна быть предпринята до лучевой терапии.

9.7.4 Методика

9.7.4.1 Доступы для резекции опухоли

- Ретроперитонеальная нейробластома: поперечная лапаротомия,
- Тазовая нейробластома: нижний срединный абдоминальный разрез или поперечный разрез над симфизом,
- Нейробластома в нижнем средостении или забрюшинно: торакоабдоминальный доступ
- Внутригрудная нейробластома: боковая торакотомия, билатеральная торакотомия для больших опухолей
- Шейная нейробластома: поперечный боковой доступ,
- Большая нейробластома в верхней части груди: торакоцервикальный доступ,
- Интраспинальная нейробластома: дорсальная ламинотомия или ламинэктомия.

9.7.4.2 Оценка и сбор лимфотических узлов

В соответствии с местом расположения первичной опухоли, лимфоузлы из следующих регионов должны быть обследованы и биопсированы, если они покажутся измененными:

- шейно-боковой регион: югулярная цепочка и супраклявикулярная область.
- грудь: медиастинальные лимфоузлы над и под опухолью
- абдоминальные первично: лимфоузлы расположенные медиально, над и под опухолью. Дополнительно лимфоузлы контралатеральной стороны должны быть обследованы.

9.7.4.3 Специальное рассмотрение

9.7.4.3.1 Внутригрудная нейробластома

Внутригрудная нейробластома обычно локализуется паравертебрально. Часто, она большая, и может вовлекать подключичные сосуды, грудной проток, аорту, полую вену, правое предсердие, трахею, бронхи, пищевод, возвратный нерв и диафрагмальный нерв.

Здесь особенно важно ограничить перевязку интервертебральных артерий до максимум двух, так как перевязка большего количества артерий может привести к развитию поперечной миелопатии. Полная резекция опухолевой ткани в межпозвоночных отверстиях не обязательна. С целью предотвращения повреждения спинальных нервов, опухолевую ткань, присутствующую в межпозвоночных отверстиях следует оставить.

Торакоабдоминальная нейробластома может быть удалена после разреза диафрагмы через абдоминальный доступ или с помощью дополнительного торакального разреза.

9.7.4.3.2 Ретроперитонеальная/ абдоминальная нейробластома

В верхнем ретроперитонеальном пространстве нейробластома может обволакивать или инфильтрировать важные структуры такие как: полая вена, чревный ствол, верхнюю мезентериальную артерию и вену, гепатодуаденальную связку, поджелудочную железу, нижнюю поверхность печени, почечные сосуды. Во время препарирования, нужно избегать сдавления или перевязки почечных сосудов. Спазма ренальных артерий во время операции можно избежать с помощью местного орошения содержащими вазодилататоры смесями (т.е лидокаин или папаверин). Широкое препарирование основания брызжейки или чревного стола может привести к длительной диарее. Перевязывание более 2 межпозвоночных артерий или вен может причиной поперечной миелопатии.

Для больших или центрально расположенных нейробластом, должен рассматриваться билатеральный ретроперитонеальный доступ с левой или правой стороны. В дополнение третий доступ через сальниковую сумку или через желудочно-кишечную связку возможен. Каудальный доступ к верхнему ретроперитонеальному пространству может быть достигнут подъем желудочно-кишечной связки, правого кишечника и брызжейки. Наиболее верхняя часть ретроперитонеального пространства и диафрагма доступны после полной мобилизации печени.

Широкая резекция ретроперитонеальной нейробластомы может привести к лимфорее. Сбор лимфотических лимфоузлов легче выполнить начав с наиболее нижних лимфоузлов и двигаться к верху.

Изредка, нейробластома вовлекает наружную оболочку сосудов. Резекции этих инфильтрированных слоев следует избегать, так как перфорация сосудов и персектирующее нарушение перфузии потенциально опасно.

9.7.4.3.3 Пресакральная нейробластома

Пресакральная нейробластома часто вовлекает крестцовое сплетение. Во время операции риск паралича пузыря и кишечника, или повреждения крупных сосудов или нервов велик. Поэтому, полная резекция не

должна предприниматься. В дополнение промежностный доступ может помочь удалить наиболее низко расположенную часть опухолевой ткани.

9.7.5 Осложнения

В таблице 9 отражена частота осложнений наблюдавшихся во время 1193 операций выполненных в первой линии терапии NB97 . Наиболее частые: кровотечения (4,9%), лихорадка после операции (3,3%), легочные осложнения (3,3%), синдром Горнера (2,5%), кишечная непроходимость(1,6%), повреждения почек (1,6%), и разрыв опухоли (1,4%). Нефрэктомия была выполнена в 4,1% от всех операций, с целью получить полную резекцию. При повторных операциях наблюдались осложнения у 4% пациентов. Всего 4 пациента умерло, вследствие осложнений при хирургических операциях (3 стадия 3 и 1 стадия 4S).

Таблица 9. Частота связанных с операциями осложнений во время первой линии лечения нейробластомы в трайле NB97.

	Все стадии		Стадии 1-3		Стадия 4	
	n	%	n	%	n	%
Кровотечение	59	4,95	25	3,57	30	6,93
Нефрэктомия	49	4,11	31	4,52	17	3,93
Лихорадка	40	3,35	22	3,14	16	3,7
Легочные нарушения	39	3,27	22	3,14	16	3,7
Горнер	3	2,51	21	3,00	6	1,39
Кишечная непроходимость	19	1,59	9	1,28	10	2,31
Почечные проблемы	19	1,59	8	1,14	11	2,54
Перфорация опухоли	17	1,42	11	1,57	4	0,92
Циркуляторные нарушения	14	1,17	8	1,14	6	1,39
Гипертензия	10	0,84	2	0,29	8	1,85
Асцит	9	0,75	4	0,57	5	1,15
Повреждение периферических нервов	8	0,67	3	0,43	4	0,92
Проблемы с заживлением раны	7	0,59	2	0,29	4	0,92
Раневая инфекция	7	0,59	6	0,86	1	,23
Септицемия	6	0,50	3	0,43	3	0,69
Судороги	2	0,17	2	0,29		0,00
Пневмония	2	0,17	1	0,14	1	0,23
Поперечная миелопатия	2	0,17	1	,14	1	,23
Перитонит	1	0,08	1	0,14		0
Общее количество операций	1193	100,00	701	100,00	433	100,0

9.8 Дистанционная лучевая терапия

9.8.1 Показания

Дистанционная лучевая терапия ложа первичной опухоли это резервная опция пациентов средней и высокой группы риска с активной остаточной опухолью присутствующей после индукционной терапии и операции. Решение о лучевой терапии основывается на статусе пациента перед поддерживающей терапией или ТКМ. Активность резидуальной опухоли определяется как:

- Накопление МИБГ (если опухоль изначально МИБГ позитивна)
- Накопление октреатида (для опухолей изначально МИБГ-негативных но ^{111}In - октреатид позитивных)
- или однозначного увеличение на контрастном МРТ (если опухоль была изначально полностью негативна при сцинциграфии).

В программе лечения высокой группы риска предусмотрено планом комбинация радиоизотопной терапии ^{131}I –МИБГ перед ТКМ и дистанционная лучевая терапия после. Опухоли, которые изначально МИБГ-негативны подвергаются дистанционной лучевой терапии без ^{131}I –МИБГ - терапии, если другие методики (т.е. однозначное увеличение на контрастном МРТ, ^{111}In - октреатид накопление) четко демонстрируют метаболическую активность остаточной опухолевой ткани.

Системное облучение метастазов не планируется в этом трайле. Это резерв для индивидуальной паллиативной терапии.

* Учитывая то, что активность опухоли с помощью МИБГ скенирования в Республике Беларусь провести технически не возможно, показания к проведению лучевой терапии будут зависеть от степени патоморфоза опухоли при повторной операции, пациентам с N-MYC позитивной опухолью (полностью удаленной) показано облучение ложа опухоли в дозе 21 Гр, независимо от результата операции, для улучшения локального контроля за опухолью.

9.8.2. Определение времени дистанционной лучевой терапии

Для средней группы риска с активной резидуальной первичной опухолью, лучевая терапия назначается вовремя N7 циклов поддерживающей терапии (рисунок 22).

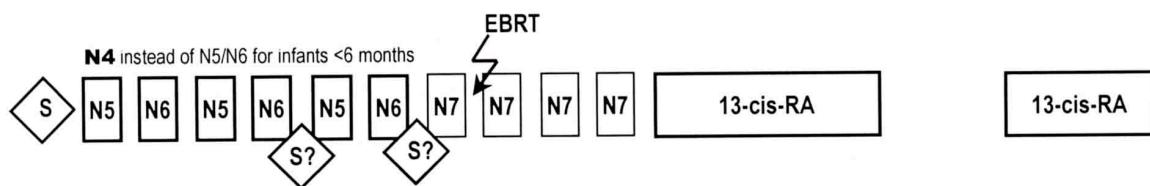


Рисунок 22: Дистанционная лучевая терапия в группе среднего риска (S= хирургия, N5/N6/N7 = циклы химиотерапии, EBRT=дистанционная лучевая терапия, 13-cis RA = 13-цис ретиноиная кислота).

И должна быть завершена перед началом консолидации 13-цис ретиноивой кислотой для избегания возможных негативных взаимодействий между ретиноивой кислотой и лучевой терапией. Пациенты из группы среднего риска не получают МИБГ-терапию.

9.8.3 Группа высокого риска

Дистанционная лучевая терапия назначается после ТКМ. Так скоро, как только пациент стабилизируется. Рекомендовано для избегания возможных негативных взаимодействий между ретиноидной кислотой и лучевой терапией, пациент не должен получать ретиноидную кислоту во время лучевой терапии. Учитывая то, что лучевая терапия едва ли может быть начата на 30 день после ТКМ, назначается первый 14 дневный цикл РК, затем прерывание терапии РК во время дистанционной лучевой терапии и начало РК через неделю после лучевой терапии.

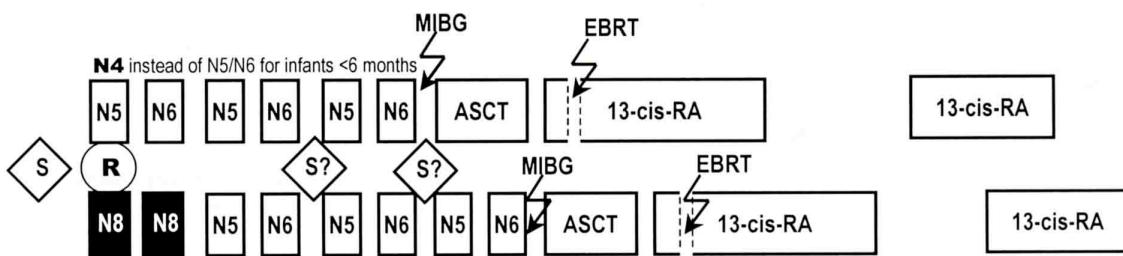


Рисунок 23: МИБГ терапия и дистанционная лучевая терапия высокой группы риска (S= операция, R= рандомизация, N5/N6/N8= циклы химиотерапии, МИБГ= МИБГ терапия, EBRT=дистанционная лучевая терапия, 13-cis RA= ретиноидная кислота)

9.8.4 Технические требования

Линейный ускоритель, протоны от 4MeV до 8Mev

9.8.5 Объем облучаемых тканей

Так и в трайле NB97, клинически объем облучаемых тканей включает выше упомянутую активную остаточную опухоль с соответствующим с соответствующим гарантийным резервом от 1 до 2 см.

9.8.6 Дозы и фракционирование

Общая доза 36-40 Гр (21 Гр *) должна быть разделена на объем облучаемой опухоли в режиме ежедневного фракционирования от 1,6 до 2Гр (что клинически определяется возрастом пациента или объемом облучаемого поля). Доза облучения должна быть специфицирована в соответствие с ICRU 50/62 рекомендациями.

9.8.7 Планирование и методика

Планирование лучевой терапии осуществляется в основном с использованием КТ и /или МРТ сканов. Переносимая доза для окружающих критических органов должна быть учтена. Объем облучения должен сохраняться таким малым, как только возможно. В большинстве случаев, два противоположных поля используются. В специфических ситуациях, более походящим является 3-D-планирование и конформная терапия если необходимо. Рекомендуемые лимитирующие дозу параметры:

- почки: доза на единственную почку не должна превышать 15Гр: доза на часть одной или двух почек должна быть ниже 20Гр, хотя это может быть не возможным, если активная резидуальная опухоль подвергается терапии.
- Печень: более чем 50% печени не должны получить дозу большую, чем 20Гр
- Кости: позвонки должны облучаться симметрично для избегания сколиоза
- Спинной мозг: если возможно доза на спинной мозг не должны превышать 30Гр на короткий участок (т.е. 2-3 позвонка) или 20Гр на длинный участок, особенно у маленьких детей.
- Другие места: проблемы с другими критическими органами встречаются очень редко. т.е например большая резидуальная опухоль в средостенье. Эти ситуации должны обсуждаться индивидуально.

9.8.9 Побочные эффекты дистанционной лучевой терапии

Острые эффекты, такие как рвота, понос или изменение состава крови могут иметь место и зависят от объема облучения, но в большинстве своем их можно избежать назначением соответствующей сопроводительной терапии. Поздние эффекты зависят от места облучения, общей дозы и возраста ребенка. Тяжелые побочные эффекты должны быть крайне редки из-за маленького объема и современных схем индивидуального планирования. В некоторых случаях могут развиться деформации скелета, тяжелые деформации позвоночника, такие как сколиоз можно избежать назначением симметричного облучения. Повреждения спинного мозга не ожидаются, если переносимые дозы соблюdenы.

Вторичные опухоли возможны после высокодозной химио и лучевой терапии.

131-I- МИБГ терапия * (В ГУ РНПЦДОГ не используется)

¹³¹-I- МИБГ терапия используется много лет для терапии нейробластомы. Первоначальные исследования демонстрировали частоту ответа от 20% до 60%⁹⁰. Хорошее облегчение болевого синдрома также продемонстрировано⁹¹.

Терапевтический эффект от ¹³¹-I- МИБГ терапии зависит от дозы облучения полученной опухолевой тканью. Как показано нейробластома накапливает около 0,026% от введенного ¹³¹-I- МИБГ на грамм ткани¹¹⁷. В другом исследовании, накопление ¹³¹-I- МИБГ тканью нейробластомы ранжировалось от 0,04 до 10% от введенной дозы при пересчете на опухоль доза от 4,4 до 45,4 Гр¹⁶. Эскалация дозы подведенной надлежащим образом к опухолевой ткани лимитируется токсичностью для других тканей (облучение всего тела, доза получаемая органом).

К сожалению, имеется только очень слабая корреляция между ¹³¹-I- МИБГ активностью [МБк] назначенной и результатом облучения всего тела и органного облучения [Гр] (Spearman rank correlation $r^s=0.59$, $p<.0001$)¹¹¹. Bloster at al доклад.

- Экспозиция на все тело $0,25\pm0,09$ мГр/МБк
- Доза на печень $0,58\pm0,29$ мГр/МБк
- Доза на легкие $0,35\pm0,12$ мГр/МБк

- На стенку пузыря доза $0,76 \pm 0,32$ мГр/МБк (влияет время опорожнения, частота опорожнения уменьшает время контакта со стенкой пузыря).

Протокол разниться значительно между центрами. Обычно, максимальная переносимая доза для всего тела 2Гр без поддержки стволовой клеткой и 4гр со стволовой клеткой. Эта доза демонстрирует, отсутствие какой либо краткосрочной органной токсичности¹⁰². Garavanta et al. назначали 2,5-3,7 ГБк для пациентов до 15кг, от 3,7 до 4,7 ГБк для пациентов от 15 до 20 кг и 5,5 ГБк для пациентов выше 20кг. Mastrangelo et al. полагают, что фиксированная активность 7,4 ГБк (200мКю)⁴⁶. Доза в 12 мКю/кг была переносима без поддержки стволовой клеткой. Доза 18 мКю/кг вызывала миелосупрессию, особенно пролонгированную тромбоцитопению, требовавшую продолжительных заместительных трансфузий.¹¹⁰

В протоколе NB2004 , за $^{131}\text{-I}$ - МИБГ терапией следует ТКМ. Поэтому потенциальная $^{131}\text{-I}$ - МИБГ миелотоксичность не требует отдельного ведения. Одно введение 12 mCi/kg [0.44 Gbq/kg] это и есть план $^{131}\text{-I}$ - МИБГ терапии. Существует точка зрения, что коммулятивная токсичность комбинирования $^{131}\text{-I}$ - МИБГ терапии, ТКМ и ДЛТ, и высокие дозы не рекомендованы. Доза на все тело составит около 2Гр.

В протоколе NB2004 необходим дозиметрический индивидуальный расчет дозы на все тело и дозы на опухоль. Детали смотри на странице 102.

10 Информация о препаратах

10.1 Химиотерапевтические препараты

10.1.1 Карбоплатин (Carbo, Carboplat ®)

Форма выпуска: раствор на 5% декстрозе

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
ТКМ	16,6 мг/кг	500 мг /м ² х день	Дни -4 по -2 инфузия за 1 час
N5 как заменитель цисплатина		100 мг /м ² х день	Дни с 1 по 4 продолжительная инфузия 96 часов

Стабильность/ Хранение: флакон стабилен 18 месяцев; инфузия приготовленная на 54% декстрозе стабильна 28 дней приготовленная под стерильным кондиционером, ¹⁶³ иным способом только 8 часов при комнатной температуре и 24 часа в холодильнике.

Фармакокинетика: для внутривенного введения только, после короткой инфузии $t_{1/2}$ 90-100 минут, $t_{1/2\beta}$ 6 часов для связанный платина и 24-40-439 часов для свободной платины. Связывание с белками плазмы >90%. Выведение почками с помощью гломерулярной фильтрации зависит от клиренса по эндогенному креатинину.⁸²

Известные важные несовместимости: алюминий, амфотерицин В, NaHCO₃.

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, почечная, гипомагнийемия, другие электролитные нарушения, слух, периферическая нейропатия, транзиторное повышение печеночных функций, тошнота и рвота, аллергия (редко).

0.1.2 Цисплатин (CDDP, Cisplatin medac®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе или готовый для использования раствор, восстанавливаемый нормальным солевым раствором только.

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N5	1,3 мг/кг x день	40 мг /м ² x день	Дни с 1 по 4 продолжительная инфузия 96 часов

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон: в защищенном от света месте при комнатной температуре (+15+25°C). Препарат для введения инъекционного: храниться при комнатной температуре, стабилен 28 дней приготовленный под стерильным кондиционером.¹⁶³

Фармакокинетика: для внутривенного введения только. Связывание с белками плазмы >90%, t_{1/2a} 20-30 минут, t_{1/2β} 48-67 минут, t_{1/2γ} 24-129 часов, выведение почками с помощью тубулярной секреции и фильтрации (90%) и печеночное выделение (10%).⁸²

Известные важные несовместимости: алюминий, амфотерицин В, NaHCO₃, амифостин, месна, метоклопрамид, тиотепа.

Основная токсичность: почечная, гипомагнийемия, гипокальцийемия, ототоксичность, периферическая нейропатия, транзиторная миелосупрессия, тошнота и рвота, диарея, боли в животе, мукозит (редко), транзиторное повышение печеночных ферментов, аллергия (редко), обратимая потеря волос, аритмия.

Диализ: около 8% элиминируется немедленным гемодиализом, поздний гемодиализ менее эффективен вследствие 90% связывания с белками.

10.1.3 Циклофосфамид (CPM.Cyclophosphamide ®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе плюс флакон солевого раствора

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N4	10мг/кг x день	300 мг /м ² x день	Дни с 1 по 7 инфузия 30 минут
N7	5мг/кг x день	150 мг /м ² x день	Дни с 1 по 8 инфузия около 1 часа
N8	Не используется	100 мг /м ² x день	Дни с 1 по 7 инфузия около 1 часа, начало за 6 часов до топотекана

Стабильность/ Хранение: флакон 5 лет, приготовленный раствор 4 дня при комнатной температуре приготовленный под стерильным кондиционером. Другим способом только 12 часов при комнатной температуре и 48 часов при +5°C. Циклофосфан совместим с коммерческим доступным раствором топотекана (Hycamtin ®)^{113,163}. Поэтому, инфузия топотекана может продолжаться во время инфузии циклососфана.

Фармокинетика: Биодоступность через рот около 90%, Период полужизни в плазме 4-6,5 часов. Печеночное выведение с помощью цитохрома P450 и аденилат циклазы

Известные важные несовместимости: амфотерицин В, бенцилалкоголь

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, геморрагический цистит вследствие аккумуляции акролеина в моче, задержка воды²⁰, кардиотоксичность при использовании высоких доз в сочетание с поддержкой стволовой клеткой⁶².

Диализ: возможен (невысокое связывания с белками.)

Профилактика геморрагического цистита: гидратация, совместное применение натрия – 2 – меркаптоэтана (MESNA) 60% от дозы циклофосфана.⁶⁶

10.1.4 Дакарбазин (DTIC, Detimedac ®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе для разведения стерильной водой.

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N6	6,7 мг/кг х день	200 мг /м ² х день	Дни с 1 по 5 инфузия 1 час

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон: в защищенном от света месте при комнатной температуре (+15+25°C). Препарат для введения стабилен 8 часов при комнатной температуре, в защищенном от света месте.

Фармакокинетика: для внутривенного введения только. Связывание с белками плазмы 5%, период полураспада в плазме 0,5-3,5 часа, печеночная элиминация с помощью гидроксилиации/деметилизации и почечное выведение 20-50%.

Известные важные несовместимости: гепарин, гидрокортизон, NaHCO₃, L- цистеин, пиперациллин-тазобактам.

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, транзиторное повышение печеночных ферментов, веноокклюзионная болезнь (редко), почечная (редко), аллергия (редко), судороги (редко).

10.1.5 Доксорубицин (DOX, Adriblastin ®).

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе, и солевой раствор для разведения.

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N4	0,5 мг/кг х день	15 мг /м ² х день	Дни 1 ,3 и 5 инфузия 30 минут
N 6	1 мг/кг х день	30 мг /м ² х день	Дни 6 и 7 инфузия за 4 часа

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон 4 года, восстановленный раствор: в защищенном от света месте при комнатной температуре 24 часа и 48 часов при +4°C.

Фармокинетика: для внутривенного введения только. Связывание с белками плазмы 75%, плазменный период полужизни двухфазен с 3 и 30-50 часов, трансформация до доксорубицинила и 7 –деоксигликона, связывание с глюкуроновой кислотой и экскреция с желчью.¹⁸²

Известные важные несовместимости: аллопуринол, алюминий, цефалотин, дексаметазон, ганцикловир, диазепам, флуороурацил, фуромемид, герапирн, гидрокартизон, метотрексат, NaHCO_3 , пиперациллин, теофиллин, винкристин.

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, кардиотоксичность (острые аритмии и поздние кардиомиопатии), тошнота и рвота, мукозит, почечная, транзиторное повышение печеночных ферментов, аллергия (редко).

10.1.6 Этопозида -фосфат (VP16, Etopophos ®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе для разведения вода для инъекций, 5% декстроза и физ. Раствор.

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N5	4,2 мг/кг х день	100мг /м ² х день	Дни 1 -4 продолженная инфузия 96 часов
N 8	Не используется	100 мг /м ² х день	Инфузия за 1 час
TKM	40 мг/кг х день	40 мг/кг х день	День - 4 инфузия за 4 часа

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон 3 года в холодильнике в защищенном от света месте, восстановленный раствор стабилен 28 дней при комнатной температуре или в холодильнике.¹⁶³

Фармокинетика: **биодоступность** через рот 29-100%, плазменный период полужизни после внутривенного введения 4,4-6,4 часа, плохо проникает через интактный гематоэнцефалический барьер, почечная элиминация и выведение неизмененного вещества (30-40% от назначеннной дозы) и глюкуронирование (20%)³².

Известные важные несовместимости: амфотерицин В, цефепим, хлопромазин, имипинем, метил преднизолон, митомицин.¹⁶³

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, лихорадка и гипотензия, анафилаксия, тошнота и рвота, диарея, мукозит, транзиторное повышение печеночных ферментов, вторичные опухоли.^{32,120,131}

Меры предосторожности: кардиоваскулярный мониторинг (ЭКГ и кровяное давление) во время инфузии для раннего определения анафилактической реакции.

10.1.7 Ифосфомид (IFO, Holoxan ®, Holoxan Losung ®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе для разведения вода для инъекций (Holoxan ®), или флакон с 4 % раствором ифосфомида (Holoxan Losung ®)

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N6	50 мг/кг х день	1500мг /м ² х день	Дни 1 - 5 продолженная инфузия 120 часов

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон порошок (Holoxan ®): 5 лет, восстановленный раствор: стабилен 24 часа в холодильнике (+2+8 °C), флакон с раствором (Holoxan Losung ®): 6 месяцев.

Фармокинетика: только для внутривенного введения, плазменный период полужизни 4-7 (-15) часов, почечная экскреция ифосфомида и 4-гидрокси-метаболита^{44,62}.

Известные важные несовместимости: не известны

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, геморрагический цистит, почечная, энцефалопатия (около 10-20% с ажитацией, ночными кошмарами, потеря самосознания, или судорогами), транзиторное повышение печеночных ферментов (редко).

Профилактика геморрагического цистита: гидратация, совместное применение с натрия -2 – меркаптоэтаном (MESNA) 60% от дозы ifosfомида.

Ведение энцефалопатии: прекращение инфузии ifosfомида, введение метиленового синего 1-2 мг/кг х день (максимум 50мг) разведенного в 5% декстрозе за 30 минут до 6 раз за сутки. Метиленовый синий противопоказан при дефиците глюкозо-6 фосфат дегидрогеназы, беременности /лактации, известной гиперчувствительности к препарату, и тяжелых почечных повреждениях.^{44,96,122}

10.1.8 Мелфалан (MEL, Alkeran ®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе и отдельно флакон со специальным растворителем (дигидрат цитрата натрия, пропилен гликоль, этанол, и стерильная вода).

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
TKM	1,5 мг/кг	45 мг /м ² х день	Дни -8 по -5 инфузия за 30минут

Стабильность/ Хранение: в защищенном от света месте, ниже +30°C, но не в холодильнике (образование преципитата при хранении в холодильнике), восстановленный раствор разводится в физ. растворе стабилен в течении 3 часов при комнатной температуре и 24 час в холодильнике.¹⁶³

Фармакокинетика: низкая степень биодоступности при приеме через рот (20-50%), конечный плазменный период полужизни 86,5± 48,8 минут, элиминация посредством спонтанного гидролиза и почечной экскреции не измененного вещества (15%)⁶².

Известные важные несовместимости: амфотерицин В, декстроза

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, мукозит, диарея, аллергия (редко), транзиторное повышение печеночных функций, веноокклюзионная болезнь (редко).

10.1.9 Топотекан (TOPO, Hycamtin ®).

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 год	
N8	Не применяется	1,0мг /м ² х день	Дни 1-7 продолженная инфузия 168 часов начало через 6 часов после циклофосфана

Стабильность/ Хранение: стабилен 28 дней при комнатной температуре и от 2 до 8°C; хранение прохладное и темное помещение; химически совместим с циклофосфаном.^{113,163}

Фармакокинетика: биодоступности при приеме через рот около 30% с низкой индивидуальной изменчивостью⁴⁸, плазменный период полураспада 2,2-3,18 часов^{18,170}, хорошо проникает в цереброспинальную жидкость, скорость зависит от времени инфузии (0,25±0,15 после 30 минутной

инфузии, $0,29 \pm 0,02$ после 4-х часовой инфузии, $0,39 - 0,42$ $0,15$ после 72 часовой инфузии^{5,12,13,15,83,179}). Элиминация посредством конверсии активной лактонной формы в неактивную гидроксильную кислоту и посредством почечной экскреции в зависимости от клиренса по эндогенному креатинину^{45,67,115,170}, выводится при гемодиализе⁷⁴.

Известные важные несовместимости: дексаметазон, фторурацил, митомицин, NaHCO_3 .

Основная токсичность: транзиторная миелосупрессия, тошнота и рвота, мукозит.^{14,42,83,100,123}.

10.1.10 Винкристин (VCR, Vincristinsulfat –GRY ®).

Форма выпуска: готовый к применению раствор во флаконе.

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 года	
N4	0,025 мг/кг х день	0,75мг /м ² х день Максимум 2 мг	Дни 1 ,3 и 5 в/в струйно
N 6	0,05мг/кг х день	1,5 мг /м ² х день Максимум 2 мг	Дни 1 и 8 инфузия 1 час

Стабильность/ Хранение: не вскрытый флакон 2 года при температуре от +2 до + 8 °C в защищенном от света месте, при комнатной температуре стабилен 28 дней.¹⁶³

Фармакокинетика: для внутривенного введения только. Конечный плазменный период полужизни 85 часов, Связывание с белками плазмы 44%, печеночная элиминация по средством биллиарной системы (80%) и почечная (20%).

Известные важные несовместимости: все растворы с Ph отличной от 3,5 до 5,0.

Основная токсичность: для внутривенного введения только! периферическая нейропатия, центральная токсичность редко, запоры, венооклюзионная болезнь (редко), полиурия, дизурия, неадекватная секреция АДГ, транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, некроз после паро-венозного введения.

10.1.11 Виндезин (VDS, Eldisine®)

Форма выпуска: сухой порошок во флаконе с растворителем вода для инъекций, 5% декстроза, и обычный физ. раствор

Дозы / Применение:

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 года	
N5	0,1 мг/кг х день	3 мг /м ² х день Максимум 6 мг	День 1 часовая инфузия

Стабильность/ Хранение: приготовленный раствор стабилен 28 дней при комнатной температуре и в холодильнике¹⁶³.

Фармокинетика: для внутривенного введения только. Конечный плазменный период полужизни 24,2 часа, печеночная элиминация посредством биллиарной системы и почечная (около 13%).

Известные важные несовместимости: все растворы с Ph отличной от 3,5 до 5,0.

Основная токсичность: для внутривенного введения только ! транзиторная миелосупрессия, запоры, тошнота и рвота, периферическая нейропатия, полиурия, дизурия, неадекватная секреция АДГ, бронхоспазм (редко), обратимая потеря волос, некроз после паро-венозного введения.

10.2 Другие важные препараты

10.2.1 13-цис-ретиноевая кислота =изоретионин (Roaccutan®).

Форма выпуска: мягкие капсулы, содержащие 10мг или 20 мг 13-цис-ретиноевой кислоты

Дозы / Применение: 160мг /м² х день в 2 (3) приема на 14 дней последующие 14 дней отдыха.

Стабильность/хранение: 3 года стабильны, не хранить при температуре выше 25°C.

Фармакокинетика: 60% биодоступности при приеме через рот, 99% связывания с альбумином, конечный период полужизни неизмененного изотретионина 19 часов, экскреция интактного изотретионина метаболитов с мочой и стулом, энтеро-печеночный реабсорбционный цикл

Известные важные несовместимости: нет

Основная токсичность: Часто: хейлит, патологическая сухость кожи и слизистых, конъюнктивит, зуд, потеря волос, гипертриглицеридемия, транзиторное увеличение АЛТ и АСТ, встречаются: гипрекальциемия, боли в костях, декальцификация костей, депрессия костного мозга, редко: ночной слепота, головная боль, депрессия, боли в животе, диарея, головокружение, звон в ушах, некрозы костного мозга, легочная инфильтрация, васкулиты.

Внимание: учитывая, что увеличение светочувствительности описано, избегать воздействия прямых солнечных лучей во время лечения 13-цис-ретиноевой кислотой.

Если употреблять во время беременности 13-cis-ретиноевую кислоту могут развиваться тяжелые пороки развития плода (гидроцефалия, микроцефалия, патология ушей, кадиоваскулярная патология, лицевой дисморфизм, эндокринные нарушения, мозжечковые мальформации и другое). Поэтому, контрацепция, начатая за 1 месяц до приема 13-cis-ретиноевой кислоты обязательна для всех подростков женского пола, которые могут быть беременными.

10.2.2 MESNA (Uromitexan®)

Форма выпуска: раствор 100 мг /1,0 мл

Дозы/ Назначения:

Обычно 60% от дозы ифосфомида/циклософана. Четко ясно применение при использовании ифосфомида, очевидность при использовании циклофосфана менее четкая.⁶⁶

Цикл	Дети до 1 года и дети <10 кг	Дети >1 года	
N4	3 x2 мг/кг	30 x 60мг /м ²	Дни с 1 по 7 в/в струйно 0,4,8 час после циклософсфана
N6	30 мг/кг х день	900 мг /м ² х день	Дни с 1 - 7 продолженная инфузия

			120 часов
N7	3 x 1 мг/кг х день	3 x 30 мг/кг	Дни с 1 - 8 через рот, 0, 4, 8 час после циклофосфана
N8	Не используется	3 x 20 мг/кг	Дни с 1 по 7 в/в струйно 0,4,8 час после циклософсфана

Стабильность/ хранение: флаоны 3 года при комнатной температуре, вскрытие 8 дней при температуре +8 °C

Фармакокинетика: биодоступность через рот 40-50%, трансформация в MESNA- дисульфид, период полужизни 1 час, пик концентрации в моче после в/в и приема через рот 1 час и 3 часа, соответственно, почти полная почечная экскреция в течение 8 часов.¹⁰⁴

Известные важные несовместимости: в пробирке не совместимы с карбоплатиной, цисплатиной и

Основанная токсичность: не известна

10.2.3 G-CSF (*Neupogen* ®, *Granocyte* ®)

Форма выпуска:

- Neupogen ® 30 (300μg/1.0 мл Filgrastim = 30миллионов единиц) раствор
- Neupogen ® 48 (480μg/1.0 мл Filgrastim = 48миллионов единиц) раствор
- Granocyte ® 13 (105μg/1.0 мл Lenograstim = 48миллионов единиц) раствор
- Granocyte ® 13 (105μg/1.0 мл Lenograstim = 48миллионов единиц) раствор

Дозы /Назначение:

- После каждого N5, N6, и N8 циклов: 5 μg/ m² х день подкожно начиная через 2 дня после окончания химиотерапии пока лейкоциты не станут >10000/мкл или гранулоциты >5000/мкл
- Для забора ПСК перед аферезом: 10 μg/ m² х день на 2 дозы в день подкожно (или 4 часа внутривенно)
- После ТКМ 10 μg/ m² х день подкожно (или 4 часа внутривенная инфузия)

Стабильность/ Хранение:

- Neupogen: флаон стабилен 2 года при температуре от 2-8°C, разведенный раствор стабилен 24 часа при температуре от 2-8°C.
- Granocyte: флаон стабилен при комнатной температуре 2 года, приготовленный раствор 24 часа при температуре от 5-25°C.

Фармакокинетика: после подкожного или внутривенного введения в сыворотке период полужизни 3-3,5 часа, после подкожного введения сывороточная концентрация филграстима больше 100ng /мл в течении 8-16 часов.

Известные важные несовместимости: филграстим: физ.раствор.

Основная токсичность: головная боль, боли в спине, боли в животе, локальная реакция вместе введения, транзиторное увеличение печеночных тестов; очень редко: разрыв селезенки, легочная инфильтрация, дыхательная недостаточность, васкулит, синдром Лаела.

11 Сопроводительная терапия

Во время первого цикла химиотерапии, адекватная гидратация и мониторинг уровня мочевой кислоты и функции почек строго рекомендованы. **Синдром лизиса опухоли** хорошо известен при лимфомах и лейкемии иногда наблюдается при нейробластоме тоже.⁹⁹

G-CSF (Neupogen® или Granocyte®) обязательно после каждого блока. Рекомендуемая доза 5 мкг/кг х день. G-CSF должен назначаться через 2 дня, после введения последних цитостатиков. G-CSF продолжают пока лейкоциты не станут >10000/мкл или гранулоциты >5000/мкл. Как описано выше, двойная доза рекомендована для мобилизации стволовой клетки.

Противорвотные препараты: строго рекомендованы для проведения циклов N5и N6. Ондасетрон болюсно 4 мг/м² с последующей продолженной инфузией 16мг/м² х день подходит для большинства пациентов. Если тошнота и /или рвота не контролируется рекомендованы: дименгидринат, дополнительно глюокортикостериоиды к ондасетрону, и мидозолам-метоклопрамид как обходной путь.

Топотекан показал слабый эметогенный потенциал.¹⁰⁰ Поэтому, обычно антиэметики не нужны во время инфузии топотекана. Ондасетрон 2x4 мг/м² пригоден для профилактики.

Обычно использование анальгетиков позволительно.

Во время химиотерапии и ТКМ, **профилактика грибковых инфекций** (флюконазол 1-2 мг/кг х день однократно или амфотересин 25-50 мг/кг х день разделенный в три приема) и пневмоциста jovanii (150 мг/м² х день триметопrim с сульфаметаксахолом 750 мг /м² х день разделенных на два приема 3 раза в неделю²⁴) строго рекомендованы.

Лечение нейтропенической лихорадки или нейтропенических инфекций должно проводиться в соответствии с индивидуальной политикой каждого госпиталя. Перед назначением антибиотиков, культура крови, мочи и мазок из зева необходимы.

Для компонентов крови должна проводится лейкоцитарная деплеция и облучение перед трансфузией.

12. Специфические ситуации

12.1 Опсомиоклонус (Кинсборн синдром)

Опсомиоклонус - атаксия – синдром (OMC, Кинсборн синдром) который характеризуется быстрыми, нерегулярными движениями глаз («танцующие глаза», могут продолжаться во время сна) и /или миоклонус и атаксия конечностей («танцующие ноги»), туловища и век. ОМС может встречаться и без нейробластомы. Патогенез остается неясным. Экстенсивная лимфоцитарная инфильтрация опухолевой ткани (по сравнению с пациентами с нейробластомой без ОМС). И присутствие антиневральных антител¹⁴¹ предполагает иммунно-медиаторный механизм. Фармакологическое лечение неврологических симптомов включает глюокортикостериоиды (преднизолон, дексаметазон, или АКТГ), высокие дозы иммуноглобулина и цитостатики. В короткий период, 60-80% симптомов отвечает на лечение с невозможностью определить

превосходство определенного подхода. Однако долговременные результаты, связанные с развитием неврологической симптоматики, остаются плохими. Многие пациенты демонстрируют отставание в развитии, включая когнитивную и моторную задержку, речевой дефицит и нарушения поведения.^{143,141} Шансы на выживаемость у детей с ОМС благоприятные, так как он проявляется на ранних стадиях болезни.¹⁴¹

Пациенты с ОМС получают лечение в соответствие с подходящей группой риска описанной выше в протоколе NB2004. Иммуносупрессивная терапия является необходимой для большинства пациентов. Интернациональный протокол для пациентов с ОМС возможно скоро станет доступным.

12.2 Поперечная миелопатия.

Поперечная миелопатия - это результат роста в шейной, внутригрудной и внутрибрюшной нейробластомы через меж позвоночные отверстия в спинальный канал. Только половина из пациентов имеют неврологическую симптоматику⁸⁶, но могут развить миелопатию вскоре после того, т.е вовремя операции. Поэтому, интраспинальная степень распространения опухоли должна быть исследована с помощью МРТ перед операцией, для того чтобы избежать декомпенсации и стабилизировать не устойчивое состояние. Неврологические проявления включают нарушение моторики (>95%), радикулит или боли в спине (54%), нарушение работы сфинктеров (34%) и нарушения чувствительности (12%)³¹. Частота полного неврологического восстановления с инверсией коррелирует с тяжестью существующей неврологической симптоматики.⁸⁶ Около 40-50% имевших тяжелые повреждения детей при выживании демонстрируют долговременное наличие неврологических последствий.^{86,31}

Поэтому, все дети с клиническими признаками поперечной миелопатии нуждаются в немедленной химиотерапии. Если интраспинальное поражение локализованной формы опухоли видно только на МРТ, но не имеет клинических проявлений, резекция рекомендована для детей классифицированных как группа наблюдения, описано выше.

13. Анализ ведения рецидивов

В случае рецидива, прогрессирования или смерти немедленный отчет о случае куратору протокола.

Ведение рецидива не может быть стандартизировано в одном протоколе.

Следующие опции могут быть предложены на выбор для пациентов с рецидивом /прогрессированием:

- Первым обсуждается хирургическое удаление основной массы возвратной болезни. Опухолевая ткань должна пройти все процедуры, которые требовались при первичной диагностике. Детали обработки опухолевой ткани смотри часть 15.3 на странице 130. Строго рекомендовано, обработанный материал заморозить абсолютно стерильно, для возможности использовать при приготовлении лизата опухолевой вакцины.
- N8 блок для лечения всех пациентов, которые не получали N8 ветвь из протокола высокого риска. Топотекан содержащая химиотерапия подтвердила свою переносимость и эффективность у многих пациентов с рецидивами в топотекан содержащих протоколах.¹²⁰
- Лучевая терапия для пациентов, которые не получали ее до этого.
- Карбоплатин/этопозид терапия.
- Протокол опухолевой вакцинации (лизат опухоли, опухолевые антигенные пептиды, или комбинация).

14. Безопасность пациентов.

Мониторинг неблагоприятных событий

Каждый субъект должен тщательно отслеживаться на предмет неблагоприятных событий. Что включает разнообразные клинические и лабораторные тесты. Оценка должна выполняться серьезно, интенсивно и с взаимосвязью с назначение медикаментов исследования.

В каждом случае при поступлении в клинику или амбулаторно, пациент и его представители должны опрашиваться происходили ли с ними неблагоприятные события во время от одного визита до другого (открытые вопросы). Результаты лабораторных измерений должны проверяться на наличие патологических изменений сразу же после их получения. Исследователь должен тщательно оценивать имелись ли какие-либо лабораторные отклонения в независимости от наличия неблагоприятных событий.

Определение неблагоприятных событий

Неблагоприятные события (НС)

Любое неблагоприятное событие ассоциированное с использованием лекарств у человека, или не связанное с лекарствами, включая следующие: неблагоприятное событие случившееся на курсе при использовании лекарственного продукта в профессиональной практике; любое неблагоприятное событие случившееся при передозировке, как случайной так и намеренной; любое неблагоприятное событие случившееся при неправильном использовании препарата; любое неблагоприятное событие случившееся при отмене препарата; и любая несостоительность в ожидаемом фармакологическом эффекте.

14.1 Тяжелые неблагоприятные события (SAE)

Тяжелые неблагоприятные события включают неблагоприятные события, случившиеся при любой дозе как результат любых из следующих событий: смерть, жизне-угрожающее событие связанное с лекарством, госпитализация или пролонгирование данной госпитализации, персистенция или выраженная нетрудоспособность/ неспособность, или и врожденная аномалия/врожденный дефект. Важное медицинское событие, которое не вызвало смерть, но имело место жизне-угрожающее состояние, или потребовалась госпитализация. Оно могло быть оценено, как тяжелое связанное с препаратом событие когда, основано на соответствующем медицинском решении. Оно может подвергать риску субъект и может потребовать медицинского или хирургического вмешательства, для предотвращения одного из исходов перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских событий включают: аллергический бронхоспазм, который требуют интенсивного лечения в палате интенсивной терапии или дома: тяжелые изменения со стороны крови или судороги которые не привели к госпитализации, или развитие лекарственной зависимости.

Жизне-угрожающее состояние понимает под собой, что пациент, с точки зрения исследователя, в непосредственном риске смерти от случившейся реакции. Это не включает неблагоприятные события, случившиеся в наиболее тяжелой форме, способные вызвать смерть.

Нетрудоспособность подразумевает действительное нарушение личной возможности осуществлять нормальные жизненные функции. В случае передозировки только события последствия передозировки, подлежащие сообщению.

14.2 Ожидаемые неблагоприятные события

Обычно, все известные побочные эффекты применяемых препаратов описаны в информации о препарате от производителя и определяются как ожидаемые побочные эффекты. Большинство важных токсических проявлений, детализированы в секции 10. .

Во время введения химиотерапевтических препаратов тошнота, рвота и аллергические реакции могут встречаться и, поэтому, они определены как ожидаемые. Гематологическая токсичность 3- 4 степени ожидаема. Лейкопения может привести к инфекционным осложнениям в определенном количестве циклов. Поэтому, токсичность инфекционная 4 степени переданная к рассмотрению это ожидаемое неблагоприятное событие тоже. Тромбоцитопения может привести к кровотечению, трансфузия тромбоцитов назначаются в соответствии с правилами в каждой участвующей клинике. Тяжелая анемия индуцированная терапией может быть причиной циркуляторных проблем; переливание препаратов красной крови назначается в соответствии с правилами в каждой участвующей клинике. Тяжелый мукозит может ожидаться. Он может привести к запорам, болям в животе, и тяжелой диарее.

14.3 Неожидаемые неблагоприятные события

Любые побочные действия препаратов, по специфичности и тяжести которые не были включены в описание терапии исследователями (или в информации о препарате от производителя).

Взаимосвязь с исследовательской терапией

Оценка взаимоотношений неблагоприятных событий с назначением в исследовании препаратов (нет, маловероятно, возможно, вероятно, не подлежит оценке) это клиническое решение, основанное на всей доступной информации ко времени поступления всей полной информации о случае.

- **Нет** – включает: (1) наличие ясного альтернативного объяснения (т.е. механическое кровотечение в операционном месте); или (2) не-правдоподобно (т.е пациент попал в аварию на автомобиле по крайней мере не было указаний, что препарат может вызвать дезориентацию, что могло бы послужить причиной; рак развившийся за короткий срок после назначения препарата)
- **Маловероятно** – клиническое событие, включая лабораторные изменения, которые по временному интервалу не могут возникнуть от назначения препарата или взаимодействия с другими лекарствами, химическими веществами или быть обусловленными болезнью.
- **Возможно** – клиническое событие, включая лабораторные изменения, с приемлемыми по времени последствиями назначения препарата, которыми также можно объяснить сопутствующую болезнь, или других препаратов или химиков. Информация о выведении препарата возможно не достаточна или не четко понятна.
- **Вероятно** – клиническое событие, включая лабораторные изменения, с приемлемыми по времени последствиями назначения препарата, едва ли связанные с сопутствующим заболеванием или

другими препаратами или химикатами, и которые следуют как клинически приемлемый ответ на отмену (выведение).

- **Не подлежит оценке** – отчет о неблагоприятном событии не оценивается потому, что информация не достаточная или противоречивая, и она не может быть дополнена или верифицирована. Сопутствующее заболевание включает сопровождающее, интеркурентное или лежащее в основе болезни / состоянии. Сопутствующее заболевание – любое другое заболевание субъекта, имевшееся вовремя включения в исследование. Интеркурентное заболевание- любое другое заболевание субъекта развившееся вовремя клинического исследования. Основное заболевание – это заболевание на основании, которого начата терапия в данном исследовании.

Факторы принимаемые во внимание при включении:

- Временная последовательность от назначения препарата (событие случилось после приема препарата. Продолжительность времени от воздействия препарата до события должно быть оценено в клиническом контексте события.)
- Выздоровление прекращено (прервано), возврат к повторному введению (провокационная проба) (ответ субъекта после прекращения (выведения) или ответ субъекта после повторного введения (провокационной пробы) должен быть проанализирован с точки зрения обычного клинического течения данного события)
- Основное, сопутствующее, интеркурентное заболевание (каждый отчет должен быть оценен в контексте данной истории и курса лечения болезни и любых других болезней, которые имеет субъект)
- Сопутствующие препараты или лечение другие лекарства, которые принимал субъект во время лечения должны быть исследованы для определения, возможно ли чтобы одно из них было распознано, как причина данного события).
- Известная схема ответа на это тип препаратов (клиническая / доклиническая)
- Воздействие физического и /или умственного стресса (воздействия стресса может индуцировать неблагоприятные изменения в получателе и подтвержденное логически и лучше объясняет событие.)
- Фармакология и фармакокинетика медикаментов трайла (Фармакокинетические свойства (абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция) медикаментов исследования принимаемых субъектом, совместно с индивидуальными фармакодинамическими особенностями субъекта должны анализироваться)

14.4 Тяжесть события

Следующая классификация должна использоваться:

- **Легкое** – обычно транзиторное по характеру и обычно не влияющее на нормальную активность
- **Среднее** – достаточно дискомфортное мешающее нормальной активности
- **Тяжелое** – мешающее нормальной активности

14.5 Документация о неблагоприятном событии

Все неблагоприятные события, случившиеся во время исследования и во время наблюдения, должны быть полно воспроизведены в записи о событии с субъектом.

Все пациенты получающие во время исследования медикаменты в любое время должны наблюдаться по меньшей мере в течении 30 дней после (заранее или регулярно) остановки исследования медикамента.

Документация должна сопровождать при вступлении жизнь субъекта. Патологические изменения в лабораторных тестах анализируются в связи с клиникой, т.е. послужило причиной для субъекта остановки в исследовании прекращение лечения и выход из трайла, потребовало лечения, послужило причиной видимой клинической манифестации, или если исследователь уверен, что событие значимое, должен отправить отчет о неблагоприятном событии. Каждое событие должно быть описано детально от начала до конца с датами, интенсивностью, взаимоотношение с исследовательским продуктом, действием и исходом.

15 Этическое, правовое, регуляторные соглашения

15.1 Этическое соглашение

Это исследование основано текущей версии Хельсинской декларации (2000, Edinburgh, 2002 Washington., <http://www.wma.net/e/ethicsunit/Helsinki.htm>) и ICH- руководство имеющее ценность в клинической практике (<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>). Строго рекомендовано закладывать и читать наиболее полную и последнюю версию из ресурсов Интернета. **В исследовательском протоколе и особенно информация для пациента особенно должна быть пересмотрена и оценена этическим комитетом ГУ РНПЦДОГ. Одобренная копия этического комитета в РНПЦДОГ Включены в приложение на странице 139.**

- 1 Abbruzzese, J L, T Madden, S M Sugarman, et al Phase I clinical and plasma and cellular pharmacological study of topotecan without and with granulocyte colony-stimulating factor *Clin Cancer Res* 1996, 2 1489-97
- 2 Abemayor, E, B Chang, N Sidell. Effects of retinoic acid on the in vivo growth of human neuroblastoma cells *Cancer Lett* 1990, 55: 1-5
- 3 Acharya, S, K Sarafoglou, M LaQuaglia, et al Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence *Cancer* 2003, 97 2397-403
- 4 Ambros, P F, I M Ambros Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines *Med Pediatr Oncol* 2001, 37 492-504
- 5 Baker, S D, R L Heideman, W R Crom, et al Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors *Cancer Chemother Pharmacol* 1996, 37 195-202
- 6 Berthold, F, S Burdach, R Erttmann, et al (1990) Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB90) Köln
- 7 Berthold, F, B Hero Neuroblastoma current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach *Drugs* 2000, 59 1261-1277
- 8 Berthold, F, B Hero, A Jobke Sind Spontanremissionen beim Neuroblastom verspätete embryofetale Involutionen? In R Schwarz Spontanremissionen in der Onkologie Theoretische Modelle und klinische Befunde Stuttgart, New York, Schattauer 1998
- 9 Berthold, F, B Hero, B Kremens, et al Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age *Cancer Lett* 2003, 197 11-7
- 10 Berthold, F, B Kremens, T Simon, et al Stem cell transplantation vs maintenance chemotherapy in neuroblastoma a randomized trial of the GPOH group (abstract) *Med Pediatr Oncol* 2003, 41 286
- 11 Berthold, F, K Sahin, B Hero, et al The current contribution of molecular factors to risk estimation in neuroblastoma patients *Eur J Cancer* 1997, 33 2092-7
- 12 Blaney, S M, D E Cole, F M Balis, et al Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic study of topotecan in nonhuman primates *Cancer Res* 1993, 53 725-7
- 13 Blaney, S M, D E Cole, K Godwin, et al Intrathecal administration of topotecan in nonhuman primates *Cancer Chemother Pharmacol* 1995, 36: 121-4
- 14 Blaney, S M, M N Needle, A Gillespie, et al Phase II trial of topotecan administered as 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study *Clin Cancer Res* 1998, 4 357-60
- 15 Blaney, S M, P C Phillips, R J Packer, et al Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors *Cancer* 1996, 78 527-31
- 16 Bolster, A A, T E Hilditch, T E Wheldon, et al Dosimetric considerations in 131I-MIBG therapy for neuroblastoma in children. *Br J Radiol* 1995, 68: 481-90
- 17 Bonner, J A, T F Kozelsky The significance of the sequence of administration of topotecan and etoposide *Cancer Chemother Pharmacol* 1996, 39: 109-12
- 18 Boucaud, M, F Pinguet, S Poujol, et al Salivary and plasma pharmacokinetics of topotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer *Eur J Cancer* 2001, 37 2357-64
- 19 Brodeur, G M, J Pritchard, F Berthold, et al Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment *J Clin Oncol* 1993, 11 1466-77
- 20 Campbell, D M, A Atkinson, D Gillis, et al Cyclophosphamide and water retention mechanism revisited *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000, 13 673-675
- 21 Carlsen, N L Neuroblastoma epidemiology and pattern of regression Problems in interpreting results of mass screening *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 103-10
- 22 Caron, H, P van Sluis, M van Hoeve, et al. Allelic loss of chromosome 1p36 in neuroblastoma is of preferential maternal origin and correlates with N-myc amplification *Nat Genet* 1993, 4 187-90

- 23 Castel, V, A Canete, S Navarro, et al. Outcome of high-risk neuroblastoma using a dose intensity approach improvement in initial but not in long-term results. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 537-42
- 24 Centers for Disease Control. Revised guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1995, 44: 4-11
- 25 Cheung, N K, B H Kushner, M P LaQuaglia, et al. Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy: an analysis of clinical and biological markers. *Eur J Cancer* 1997, 33: 2117-20
- 26 Cooper, R, Y Khakoo, K K Matthay, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001, 36: 623-9
- 27 Coze, C, O Hartmann, J Michon, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1997, 15: 3433-40
- 28 Crump, M, J Lipton, D Hedley, et al. Phase I trial of sequential topotecan followed by etoposide in adults with myeloid leukemia: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Leukemia* 1999, 13: 343-7
- 29 Dahllof, G, P Borgstrom, G Lundell, et al. Severe oral mucositis after therapeutic administration of [131I]MIBG in a child with neuroblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 92: 420-3
- 30 De Bernardi, B, B Nicolas, L Boni, et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1592-601
- 31 De Bernardi, B, C Pianca, P Pistamiglio, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001, 19: 183-90
- 32 D'Incalci, M. Vinca alkaloids, taxanes, and podophyllotoxins. In: J-C Horiot. Oxford textbook of oncology. Oxford, Oxford university press 2002, 1, 439-454
- 33 Donovan, J, J Temel, A Zuckerman, et al. CD34 selection as a stem cell purging strategy for neuroblastoma: preclinical and clinical studies. *Med Pediatr Oncol* 2000, 35: 677-82
- 34 Dowlati, A, N Levitan, N H Gordon, et al. Phase II and pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of sequential topoisomerase I and II inhibition with topotecan and etoposide in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001, 47: 141-8
- 35 EANM Guidelines for 131-I-meta-iodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: BP23-BP26
- 36 Eggert, A, N Ikegaki, X Liu, et al. Prognostic and biological role of neurotrophin-receptor TrkA and TrkB in neuroblastoma. *Klin Padiatr* 2000, 212: 200-205
- 37 Eguchi, H, Y Takeue, Y Kawano, et al. Peripheral blood stem cell autografts for the treatment of children over 1 year old with stage IV neuroblastoma: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21: 1011-4
- 38 Emrich, L. Required duration and power determinations for historically controlled studies of survival times. *Statistics in Medicine* 1989, 8: 153-160
- 39 Faulkner, L B, A Garaventa, A Paoli, et al. In vivo cytoreduction studies and cell sorting--enhanced tumor-cell detection in high-risk neuroblastoma patients: implications for leukapheresis strategies. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3829-36
- 40 Finklestein, J Z, M D Kralio, C Lenarsky, et al. 13-cis-retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 307-11
- 41 Fong, C T, P S White, K Peterson, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1 or 14 defines subsets of advanced neuroblastomas. *Cancer Res* 1992, 52: 1780-5
- 42 Frangoul, H, M M Ames, R B Mosher, et al. Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 3956-62
- 43 Frappaz, D, D Perol, J Michon, et al. The LMCE5 unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis. *Br J Cancer* 2002, 87: 1197-203
- 44 Furlanet, M, L Franceschi. Pharmacology of ifosfamide. *Oncology* 2003, 65: 2-6
- 45 Gallo, J M, P B Laub, E K Rowinsky, et al. Population pharmacokinetic model for topotecan derived from phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2459-67
- 46 Garaventa, A, O Bellagamba, M S Lo Piccolo, et al. 131I-metabolized benzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer* 1999, 81: 1378-84

- 47 Garaventa, A, C Gambini, G Villavecchia, et al Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine *Cancer* 2003, 97 1332-8
- 48 Gerrits, C J, H Burris, J H Schellens, et al Oral topotecan given once or twice daily for ten days a phase I pharmacology study in adult patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998, 4 1153-8
- 49 Godard, T, E Deslandes, F Sichel, et al. Detection of topoisomerase inhibitor-induced DNA strand breaks and apoptosis by the alkaline comet assay *Mutat Res* 2002, 520. 47-56
- 50 Gordon, I, A M Peters, A Gutman, et al Skeletal assessment in neuroblastoma--the pitfalls of iodine-123-MIBG scans *J Nucl Med* 1990, 31 129-34
- 51 Gross, N, C Beretta, G Peruisseau, et al CD44H expression by human neuroblastoma cells. relation to MYCN amplification and lineage differentiation *Cancer Res* 1994, 54. 4238-42
- 52 Guglielmi, M, B De Bernardi, A Rizzo, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 1996, 14. 1537-44
- 53 Guo, C, P S White, M J Weiss, et al Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas *Oncogene* 1999, 18 4948-57
- 54 Gupta, E, D Toppmeyer, R Zamek, et al Clinical evaluation of sequential topoisomerase targeting in the treatment of advanced malignancy *Cancer Ther* 1998, 1 292
- 55 Haas-Kogan, D A, B M Fisch, W M Wara, et al Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47 985-92
- 56 Haas-Kogan, D A, P S Swift, M Selch, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma a Children's Cancer Group study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 28-39
- 57 Hammond, L A, J R Eckardt, R Ganapathi, et al. A phase I and translational study of sequential administration of the topoisomerase I and II inhibitors topotecan and etoposide. *Clin Cancer Res* 1998; 4 1459-67
- 58 Handgretinger, R, J Greil, U Schurmann, et al Positive selection and transplantation of peripheral CD34+ progenitor cells feasibility and purging efficacy in pediatric patients with neuroblastoma *J Hematother* 1997, 6 235-42
- 59 Handgretinger, R, P Lang, M Schumm, et al. Isolation and transplantation of autologous peripheral CD34+ progenitor cells highly purified by magnetic-activated cell sorting. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21 987-93
- 60 Handgretinger, R, W Leung, K Ihm, et al. Tumour cell contamination of autologous stem cells grafts in high-risk neuroblastoma: the good news? *Br J Cancer* 2003, 88. 1874-7
- 61 Harms, D, H Wilke [Grading procedures for neuroblastoma (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1979; 191. 228-33
- 62 Hartley, J A Alkylating agents In. J-C Horiot Oxford textbook of oncology Oxford, Oxford university press 2002, 1, 439-454
- 63 Hartmann, O, D Valteau-Couanet, E Benhamou, et al Stage IV neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis consolidation of poor responders with combined busulfan, cyclophosphamide and melphalan followed by in vitro mafosfamide-purged autologous bone marrow transplantation *Eur J Cancer* 1997, 33 2126-9
- 64 Hartmann, O, D Valteau-Couanet, G Vassal, et al Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution *Bone Marrow Transplant* 1999, 23 789-95
- 65 Hendricks, C B, E K Rowinsky, L B Grochow, et al. Effect of P-glycoprotein expression on the accumulation and cytotoxicity of topotecan (SK&F 104864), a new camptothecin analogue *Cancer Res* 1992, 52 2268-78
- 66 Hensley, M L, L M Schuchter, C Lindley, et al American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants *J Clin Oncol* 1999, 17 3333-55
- 67 Herben, V M, E Schoemaker, H Rosing, et al Urinary and fecal excretion of topotecan in patients with malignant solid tumours *Cancer Chemother Pharmacol* 2002, 50 59-64
- 68 Herben, V M, W W ten Bokkel Huinink, A C Dubbelman, et al. Phase I and pharmacological study of sequential intravenous topotecan and oral etoposide *Br J Cancer* 1997, 76 1500-8
- 69 Herben, V M, W W ten Bokkel Huinink, M E Schot, et al Continuous infusion of low-dose topotecan pharmacokinetics and pharmacodynamics during a phase II study in patients with small cell lung cancer *Anticancer Drugs* 1998, 9 411-8
- 70 Hero, B Neuroblastomstudie NB97 Vorläufige Ergebnisse *Monatsschr Kinderheilkd* 2003, 151 1102

- 71 Hero, B, K Ernestus, R Spitz, et al. Molecular risk factors in neuroblastoma: what is really necessary to determine prognosis? *Monatsschr Kinderheilkd* 2002, 150 1284
- 72 Hero, B, D H Hunneman, M Gahr, et al Evaluation of catecholamine metabolites, mIBG scan, and bone marrow cytology as response markers in stage 4 neuroblastoma *Med Ped Oncol* 2001, 36 220-223
- 73 Hero, B, B Kremens, T Klingebiel, et al Does megatherapy contribute to survival in metastatic neuroblastoma? A retrospective analysis. German Cooperative Neuroblastoma Study Group. *Klin Padiatr* 1997, 209 196-200
- 74 Herrington, J D, J A Figueroa, M N Kirstein, et al Effect of hemodialysis on topotecan disposition in a patient with severe renal dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001, 47 89-93
- 75 Hiyama, E, K Hiyama, K Ohtsu, et al Telomerase activity in neuroblastoma: is it a prognostic indicator of clinical behaviour? *Eur J Cancer* 1997; 33: 1932-6
- 76 Hochster, H, L Liebes, J Speyer, et al Effect of prolonged topotecan infusion on topoisomerase 1 levels a phase I and pharmacodynamic study *Clin Cancer Res* 1997, 3: 1245-52
- 77 Houghton, P J, P J Cheshire, L Myers, et al Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors *Cancer Chemother Pharmacol* 1992, 31 229-39
- 78 Huisman, C, P E Postmus, G Giaccone, et al A phase I study of sequential intravenous topotecan and etoposide in lung cancer patients *Ann Oncol* 2001, 12 1567-73
- 79 Imaizumi, M, A Watanabe, A Kikuta, et al Improved survival of children with advanced neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Tohoku Neuroblastoma Study Group. *Tohoku J Exp Med* 2001, 195 73-83
- 80 Jennison, C, B Turnbull Group sequential methods with applications to clinical trials London, Chapman & Hall 2000, chapter 5 2
- 81 Jensen, P B, B Holm, M Sorensen, et al In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer cell lines preclinical identification of suitable drug partners to taxotere, taxol, topotecan and gemcitabine *Br J Cancer* 1997, 75: 869-77
- 82 Judson, I, L R Kelland. Cisplatin and analogues. In: R L Souhami, I F Tannock, P Hohenberger, J-C Horiot Oxford textbook of oncology Oxford, Oxford university press 2002; 1: 655-662
- 83 Kadota, R P, C F Stewart, M Horn, et al Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study *J Neurooncol* 1999; 43 43-7
- 84 Kancherla, R R, J S Nair, T Ahmed, et al Evaluation of topotecan and etoposide for non-Hodgkin lymphoma correlation of topoisomerase-DNA complex formation with clinical response *Cancer* 2001, 91 463-71
- 85 Kaneko, M, Y Tsuchida, H Mugishima, et al Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, 24 613-21
- 86 Katzenstein, H M, P M Kent, W B London, et al Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma the Pediatric Oncology Group experience *J Clin Oncol* 2001, 19. 1047-55
- 87 Khan, A A, J G Villablanca, C P Reynolds, et al Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation *Cancer Chemother Pharmacol* 1996, 39 34-41
- 88 Kim, R, N Hirabayashi, M Nishiyama, et al Experimental studies on biochemical modulation targeting topoisomerase I and II in human tumor xenografts in nude mice *Int J Cancer* 1992, 50. 760-6
- 89 Klingebiel, T, P Bader, R Bares, et al Treatment of neuroblastoma stage 4 with 131I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy A pilot study *Eur J Cancer* 1998, 34 1398-402
- 90 Klingebiel, T, F Berthold, J Treuner, et al Metaiodobenzylguanidine (mIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma results of the German Neuroblastoma Trial *Med Pediatr Oncol* 1991, 19 84-8
- 91 Klingebiel, T, J Treuner, G Ehninger, et al. [131I]-metaiodobenzylguanidine in the treatment of metastatic neuroblastoma Clinical, pharmacological and dosimetric aspects *Cancer Chemother Pharmacol* 1989, 25 143-8
- 92 Kohler, J A, J Imeson, C Ellershaw, et al A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy *Br J Cancer* 2000, 83 1124-7
- 93 Kramer, K, N K Cheung, W L Gerald, et al Correlation of MYCN amplification, Trk-A and CD44 expression with clinical stage in 250 patients with neuroblastoma *Eur J Cancer* 1997, 33 2098-100

- 94 Kramer, K, B H Kushner, N K Cheung. Oral topotecan for refractory and relapsed neuroblastoma a retrospective analysis *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 601-5
- 95 Krams, M, B Hero, F Berthold, et al. Full-length telomerase reverse transcriptase messenger RNA is an independent prognostic factor in neuroblastoma. *Am J Pathol* 2003, 162: 1019-26
- 96 Küfer, A, C Aeschlimann, B Wermuth, et al. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue *Lancet* 1994; 343: 763-764
- 97 Kushner, B H, N K Cheung, M P LaQuaglia, et al. Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1996, 14: 373-81
- 98 Kushner, B H, M P LaQuaglia, M A Bonilla, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994, 12: 2607-13
- 99 Kushner, B H, M P LaQuaglia, S Modak, et al. Tumor lysis syndrome, neuroblastoma, and correlation between serum lactate dehydrogenase levels and MYCN-amplification *Med Pediatr Oncol* 2003, 41: 80-2
- 100 Langler, A, A Christaras, K Abshagen, et al. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood - a phase-II-study *Klin Padiatr* 2002, 214: 153-6
- 101 Längler, A, B Hero, F Berthold. A phase II study with topotecan and etoposide in relapsed neuroblastoma (abstract O691) *Cancer Res Clin Oncol* 2002, 128 suppl
- 102 Lashford, L S, I J Lewis, S L Fielding, et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation *J Clin Oncol* 1992; 10: 1889-96
- 103 Leavey, P J, L F Odom, M Poole, et al. Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 424-8
- 104 Links, M, C Lewis. Chemoprotectants a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy *Drugs* 1999, 57: 293-308
- 105 Luttkhuis, M E, J E Powell, S A Rees, et al. Neuroblastomas with chromosome 11q loss and single copy MYCN comprise a biologically distinct group of tumours with adverse prognosis *Br J Cancer* 2001, 85: 531-7
- 106 Maris, J M, C Guo, P S White, et al. Allelic deletion at chromosome bands 11q14-23 is common in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001, 36: 24-7
- 107 Maris, J M, M J Weiss, C Guo, et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients a Children's Cancer Group study *J Clin Oncol* 2000, 18: 1888-99
- 108 Mattern, M R, G A Hofmann, R M Polksky, et al. In vitro and in vivo effects of clinically important camptothecin analogues on multidrug-resistant cells *Oncol Res* 1993; 5: 467-74
- 109 Mattern, M R, S M Mong, H F Bartus, et al. Relationship between the intracellular effects of camptothecin and the inhibition of DNA topoisomerase I in cultured L1210 cells. *Cancer Res* 1987, 47: 1793-8
- 110 Matthay, K K, K DeSantes, B Hasegawa, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 229-36
- 111 Matthay, K K, C Panina, J Huberty, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. *J Nucl Med* 2001, 42: 1713-21
- 112 Matthay, K K, J G Villablanca, R C Seeger, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid Children's Cancer Group *N Engl J Med* 1999, 341: 1165-73
- 113 Mayron, D, A R Gennaro. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride with selected drugs *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56: 875-81
- 114 Mok, T S, H Wong, B Zee, et al. A Phase I-II study of sequential administration of topotecan and oral etoposide (topoisomerase I and II inhibitors) in the treatment of patients with small cell lung carcinoma *Cancer* 2002, 95: 1511-9
- 115 Montazeri, A, M Boucaud, F Lokiec, et al. Population pharmacokinetics of topotecan intraindividual variability in total drug *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 46: 375-81
- 116 Mosseri, V, J Michon, B De Bernardi, et al. Surgery as only treatment for INSS stage 2 neuroblastoma without MYCN amplification final report of an European prospective trial Advances in Neuroblastoma Research, 2002. Paris

- 117 Moyes, J S, J W Babich, R Carter, et al Quantitative study of radioiodinated metaiodobenzylguanidine uptake in children with neuroblastoma correlation with tumor histopathology *J Nucl Med* 1989; 30: 474-80
- 118 Muller-Berghaus, J, C Kurowski, M Gharib, et al Artificial abdominal hernia for the treatment of hepatomegaly in a neonate with stage 4S neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1999, 16: 453-8
- 119 Nakagawara, A, M Arima-Nakagawara, N J Scavarda, et al Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma *N Engl J Med* 1993, 328: 847-54
- 120 Ng, A, G M Taylor, O B Eden Secondary leukemia in a child with neuroblastoma while on oral etoposide what is the cause? *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 273-9
- 121 Nickerson, H J, K K Matthay, R C Seeger, et al Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy a Children's Cancer Group study *J Clin Oncol* 2000, 18: 477-86
- 122 Nicolao, P, B Giometto Neurological toxicity of ifosfamide *Oncology* 2003, 65: 11-6
- 123 Nitschke, R, J Parkhurst, J Sullivan, et al Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors a Pediatric Oncology Group phase II study *J Pediatr Hematol Oncol* 1998, 20: 315-8
- 124 Nussbaumer, W, D Schonitzer, T Trieb, et al Peripheral blood stem cell (PBSC) collection in extremely low-weight infants *Bone Marrow Transplant* 1996, 18: 15-7
- 125 O'Brien, P, T Fleming. A multiple testing procedure for clinical trials *Biometrics* 1979, 35: 549-556
- 126 Ohnuma, N, H Takahashi, M Kaneko, et al Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma. an analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 181-7
- 127 Olivier, P, P Colarinha, J Fettich, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: BP39-BP44
- 128 O'Neill, P, P I Clark, D Smith, et al A phase I trial of a 5-day schedule of intravenous topotecan and etoposide in previously untreated patients with small-cell lung cancer *Oncology* 2001, 61 Suppl 1: 25-9
- 129 Pappo, A S, E Lyden, J Breneman, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study *J Clin Oncol* 2001, 19: 213-9
- 130 Paulino, A C, B C Wen, C K Brown, et al Late effects in children treated with radiation therapy for Wilm's tumor *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 15: 1239-46
- 131 Paulussen, M, A Ahrens, M Lehnert, et al Second malignancies after ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study *Ann Oncol* 2001, 12: 1619-1630
- 132 Pearson, A D, A W Craft, C R Pinkerton, et al High-dose rapid schedule chemotherapy for disseminated neuroblastoma *Eur J Cancer* 1992, 28A: 1654-9
- 133 Philip, T, R Ghalie, R Pinkerton, et al A phase II study of high-dose cisplatin and VP-16 in neuroblastoma a report from the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique *J Clin Oncol* 1987, 5: 941-50
- 134 Picco, P, A Garaventa, F Claudiani, et al Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I-metiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma *Cancer* 1995, 76: 1662-4
- 135 Pinkerton, C R, T Philip, P Biron, et al High-dose melphalan, vincristine, and total-body irradiation with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed neuroblastoma a phase II study *Med Pediatr Oncol* 1987, 15: 236-40
- 136 Pocock, S J Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials *Biometrika* 1977, 191-199
- 137 Pommier, Y, J Jenkins, G Kohlhagen, et al DNA recombinase activity of eukaryotic DNA topoisomerase I, effects of camptothecin and other inhibitors *Mutat Res* 1995, 337: 135-45
- 138 Poremba, C, H Willenbring, B Hero, et al Telomerase activity distinguishes between neuroblastomas with good and poor prognosis *Ann Oncol* 1999, 10: 715-21
- 139 Reynolds, C P, D J Kane, P A Einhorn, et al Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo *Prog Clin Biol Res* 1991, 366: 203-11
- 140 Rubie, H, O Hartmann, J Michon, et al N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma results of the French NBL 90 study Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique *J Clin Oncol* 1997, 15: 1171-82

- 141 Rudnick, E, Y Khakoo, N L Antunes, et al Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study *Med Pediatr Oncol* 2001, 36 612-22
- 142 Rufini, V, A Giordano, D Di Giuda, et al. [123I]MIBG scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and SPECT imaging *Q J Nucl Med* 1995; 39: 25-8
- 143 Russo, C, S L Cohn, M J Petruzzi, et al. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma. a report from the Pediatric Oncology Group *Med Pediatr Oncol* 1997, 28 284-8
- 144 Sawada, T, T Matsumura, H Kawakatsu, et al Long-term effects of mass screening for neuroblastoma in infancy *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991, 13 3-7
- 145 Schäfer, H, H-H Müller Modification of the sample size and the schedule of interim analyses in survival trials based on data inspections *Statistics in Medicine* 2001, 20 3741-3751
- 146 Schilling, F H, H Bihl, H Jacobsson, et al Combined (111)In-pentetreotide scintigraphy and (123)I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information *Med Pediatr Oncol* 2000, 35 688-91
- 147 Schilling, F H, C Spix, F Berthold, et al Neuroblastoma screening at one year of age *N Engl J Med* 2002, 346 1047-53
- 148 Seeger, R C, G M Brodeur, H Sather, et al Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas *N Engl J Med* 1985, 313 1111-6
- 149 Shimada, H, I M Ambros, L P Dehner, et al Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee *Cancer* 1999, 86 349-63
- 150 Simon, T, B Hero, A Faldum, et al Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14 18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma *J Clin Oncol* 2004, 22 3549-57
- 151 Simon, T, B Hero, D H Hunneman, et al Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma *Eur J Cancer* 2003, 39 1899-903
- 152 Spitz, R, B Hero, K Ernestus, et al Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4S neuroblastoma *Clin Cancer Res* 2003, 9 52-58
- 153 Spitz, R, B Hero, F Westermann, et al Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations *Genes Chromosomes Cancer* 2002, 34 299-305
- 154 Spix, C, T Aareleid, C Stiller, et al Survival of children with neuroblastoma time trends and regional differences in Europe, 1978--1992 *Eur J Cancer* 2001, 37 722-9
- 155 Stram, D O, K K Matthay, M O'Leary, et al Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma a report of two concurrent Children's Cancer Group studies *J Clin Oncol* 1996, 14 2417-26
- 156 Sugimoto, Y, S Tsukahara, T Oh-hara, et al Elevated expression of DNA topoisomerase II in camptothecin-resistant human tumor cell lines *Cancer Res* 1990, 50 7962-5
- 157 Tan, K B, M R Mattern, W K Eng, et al Nonproductive rearrangement of DNA topoisomerase I and II genes correlation with resistance to topoisomerase inhibitors *J Natl Cancer Inst* 1989, 81 1732-5
- 158 Tanaka, T, T Sugimoto, T Sawada Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trk A gene expression a comparison of the profiles of neuroblastomas detected clinically and those detected through mass screening *Cancer* 1998, 83 1626-33
- 159 Taron, M, C Plasencia, A Abad, et al Cytotoxic effects of topotecan combined with various active G2/M-phase anticancer drugs in human tumor-derived cell lines *Invest New Drugs* 2000, 18 139-47
- 160 Thiele, C J, P S Cohen, M A Israel. Regulation of c-myb expression in human neuroblastoma cells during retinoic acid-induced differentiation *Mol Cell Biol* 1988, 8 1677-83
- 161 Thiele, C J, L A Deutsch, M A Israel The expression of multiple proto-oncogenes is differentially regulated during retinoic acid induced maturation of human neuroblastoma cell lines *Oncogene* 1988, 3 281-8
- 162 Thiele, C J, C P Reynolds, M A Israel Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature* 1985, 313 404-6
- 163 Thiesen, J, I Krämer Stabil-Liste (R) Physikalisch-chemische Stabilität, Kompatibilität und Inkompatibilität parenteral applizierbarer Zytostatika, Virustatika und Supportivtherapeutika Mainz, Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität 2001.

- 164 Tubergen, D G, C F Stewart, C B Pratt, et al. Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors a pediatric oncology group study *J Pediatr Hematol Oncol* 1996, 18: 352-61
- 165 Tweddle, D A, C R Pinkerton, I J Lewis, et al. OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 239-42
- 166 Urban, C, W Schwinger, M Benesch, et al Feasibility of peripheral blood stem cell (PBSC) and peripheral blood mononuclear cell (PBMNC) separation in children with a body weight below 20 KG *Med Pediatr Oncol* 1997, 29: 115-20
- 167 Valteau-Couanet, D, E Benhamou, G Vassal, et al. Consolidation with a busulfane-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage 4 neuroblastoma *Bone Marrow Transplant* 2000, 25: 937-942
- 168 Valteau-Couanet, D, G Vassal, C Pondarre, et al Phase I study of high-dose continuous intravenous infusion of VP-16 in combination with high-dose melphalan followed by autologous bone marrow transplantation in children with stage IV neuroblastoma *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 485-9
- 169 van Santen, H M, J de Kraker, B L van Eck, et al. Improved radiation protection of the thyroid gland with thyroxine, methimazole, and potassium iodide during diagnostic and therapeutic use of radiolabeled metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma *Cancer* 2003, 98: 389-96
- 170 van Warmerdam, L J, J Verweij, J H Schellens, et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan administered daily for 5 days every 3 weeks *Cancer Chemother Pharmacol* 1995, 35: 237-45
- 171 Vassal, G, C Pondarre, C Cappelli, et al DNA-topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma *Eur J Cancer* 1997, 33: 2011-5
- 172 Vey, N, H Kantarjian, M Beran, et al Combination of topotecan with cytarabine or etoposide in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia results of a randomized phase I/II study *Invest New Drugs* 1999, 17: 89-95
- 173 Villablanca, J G, A A Khan, V I Avramis, et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 894-901
- 174 von Schweinitz, D, B Hero, F Berthold. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 402-9
- 175 Whitacre, C M, E Zborowska, N H Gordon, et al. Topotecan increases topoisomerase IIalpha levels and sensitivity to treatment with etoposide in schedule-dependent process *Cancer Res* 1997, 57: 1425-8
- 176 Yamamoto, K, S Ohta, E Ito, et al Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age cohort study in seven prefectures in Japan *J Clin Oncol* 2002, 20: 1209-14
- 177 Yanik, G A, J E Levine, K K Matthay, et al Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma *J Clin Oncol* 2002, 20: 2142-9
- 178 Zachariou, Z, H Sieverts, M J Eble, et al IORT (intraoperative radiotherapy) in neuroblastoma experience and first results *Eur J Pediatr Surg* 2002, 12: 251-4
- 179 Zamboni, W C, D I Luftner, M J Egorin, et al The effect of increasing topotecan infusion from 30 minutes to 4 hours on the duration of exposure in cerebrospinal fluid *Ann Oncol* 2001, 12: 119-22
- 180 Zamboni, W C, C F Stewart, J Thompson, et al. Relationship between topotecan systemic exposure and tumor response in human neuroblastoma xenografts *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 505-11
- 181 Zulian, G, E Tullen, B Maton methylene blue for ifosfamide-associated encephalopathy *N Engl J Med* 1995, 332: 1239-1240
- 182 Zunino, F, G Pratesi Antitumor antibiotics. In R L Souhami, I F Tannock, P Hohenberger, J-C Horiot Oxford textbook of oncology Oxford, Oxford university press 2002, 1, 715-727

15 Приложения

15.1 INSS стадии нейробластомы¹⁹

Стадия 1	Локализованная опухоль с полным макроскопическим удалением, с или без микроскопической резидуальной болезнью; представленная ипсилатеральными лимфоузлами свободными от опухоли микроскопически (л\у прилежащие и удаленные с первичной опухолью могут быть позитивными). Широко удаленная центрально расположенная опухоль без ипсилатеральных (с- стадия 2А) или контраплатеарльных (с- стадия 2В) пораженных лимфоузлов считается 1 стадией
Стадия 2А	Локализованная опухоль, с неполным макроскопическим удалением, представленная ипсилатеральными не спаянными л\у отрицательными на наличие опухолевых клеток микроскопически.
Стадия 2В	Локализованная опухоль с или без полного макроскопического удаления, с ипсилатеральными не спаянными л\у позитивными на наличие опухоли. Увеличенные контраплатеральные л\у должны быть негативны микроскопически.
Стадия 3	Не удаленная односторонняя опухоль, инфильтрирующая через срединную линию*, с или без вовлечения регионарных л\у, или локализованная односторонняя опухоль с пораженными контраплатеральными регионарными л\у, или расположенная посередине опухоль с билатеральным распространением путем инфильтрации или поражением л\у. * Средняя линия определяется как позвоночный столб. Опухоль берет начало на одной стороне и пересекает среднюю линию, инфильтрируя или за пределы другой стороны позвоночного столба.
Стадия 4	Любая первичная опухоль с диссеминацией в отдаленные лимфоузлы, кости, костный мозг, печень или другие органы (исключая, определенную как стадия 4S).
Стадия 4S	Локализованная первичная опухоль (определенная как стадия 1,2А или 2В) с диссеминацией ограниченной печенью, кожей, и \или КМ# (ограниченная детьми до 1 года) # Поражение костного мозга при 4S стадии должно быть минимальным, т.е менее 10% ядерных клеток в биопсии костного мозга или качественная оценка ядроодержащих клеток в КМ аспирате. Более интенсивное поражение КМ должно считаться 4 стадией. МИБГ сканирование должно быть отрицательным в КМ при 4S стадии.

Мультифокальная первичная опухоль (т.е. билатеральная надпочечниковая первичная опухоль) должна стадироваться в соответствии с наибольшим распространением болезни, как определено выше и следовать с сабскриптом «M» (т.е. стадия 3 м).

15.2 Критерии ответа у пациентов с нейробластомой¹⁹

Ответ	Первичная опухоль	Метастатические области*#
ПО	Нет опухоли	Нет опухоли, катехоламины в норме.
ОХЧО	Уменьшение на 90-99%	Нет опухоли, выявляются остаточные изменения костей Тс ⁹⁹
ЧО	Уменьшение >50%	Все измеряемые места уменьшаются >50%. <u>Кости и КМ</u> : число позитивных мест уменьшено >50%, не более 1 позитивного места в КМ выявляется#

СО	Нет новых повреждений; уменьшение некоторых измеряемых повреждений (первичных или метастатических) более 50%, с менее 50% уменьшением в каких либо других; менее 25% увеличение некоторых существующих повреждений
НО	Нет новых повреждений; менее 50% уменьшения, но менее 25% увеличение в некоторых существующих повреждениях
ПБ	Любые новые повреждения; увеличение в некоторых измеренных повреждениях более 25%; до этого чистый костный мозг повреждается опухолью.
Замечания	
ПО	Полный ответ
ОХЧО	Очень хороший частичный ответ
ЧО	Частичный ответ
СО	Смешанный ответ
НО	Нет ответа
ПБ	Прогрессирование заболевания
# Один позитивный аспират КМ или биопсия позволительны для частичного ответа, если это репрезентативное снижение в числе позитивных мест на момент диагностики.	

15.3 Руководство по обработке опухолевой ткани во время биопсии или резекции

15.3.1. Удаленная опухоль

После макроскопического удаления, ткань должна быть отобрана для обычного диагностического гистологического и молекулярного анализа. Разделение опухолевого материала должно быть выполнено патоморфологом. Опухолевая ткань должна быть незамедлительно доставлена из операционной в местную патоморфологическую лабораторию в стерильных условиях (т.е. в течении 30 минут). Более длительный интервал может привести к деградации РНК и помешать выполнению многих других исследований.

Как минимум 2 образца (А и В) должны быть взяты (1x1x1 см), предпочтительно из морфологически различных областей. Если опухолевые узлы видимы макроскопически, эти узлы и окружающая их ткань должны быть отобраны. Разрезается опухоль по наибольшему диаметру, берется 2 кусочка, каждый по 1 см³ если возможно) из этой поверхности и их идентифицируют заглавными буквами и цифрами. (А, В = кусочки из макроскопически различных областей; 1,2,3,4 = А и В разделенные на 4 части). Большинство материала может быть обработано тем же способом (С, D и так далее), но материал из 2-х различных областей - это как минимум. Только патоморфолог может решить нужно ли отобрать образцы С, D и более если требуется или возможно. Не нужны образцы некротических областей или капсулы опухоли. Так как хирургические края опухоли должны оставаться распознаваемыми, не нужно брать образцы из них если возможно. Образцы опухоли (А, В....) должны разделяться на 4 равные части. Части должны маркироваться как А1, А2, А3 и А4 как показано на рисунке 29.

Из А1 и В1, сделать 10 мазков отпечатков. Стекла подготавливаются для закладки в опухолевый контейнер. Эти стекла должны высушиваться на воздухе. После приготовления мазков отпечатков, образцы опухоли А1 и В1 опускаются во флакон с 4% формалином для гистологического исследования местным патологом. Этих флаконов вы не найдете в опухолевом контейнере.

Образцы А2, А3, А4 и В2, В3, В4 должны быть заморожены в жидким азоте и затем перенесены в отдельный флакон каждый. Эти флаконы приготовлены в контейнере для опухоли. Пожалуйста, промаркируйте каждый в соответствии с образцами (А2, А3, А4 и В2, В3, В4). Полный набор замороженных образцов должен храниться в жидким азоте при температуре от -70 до -80 °С пока не будет доставлен в опухолевый банк ГРОН. Если большое количество образцов было заморожено (С, D..) следуйте по выше описанному плану. Строго рекомендовано отбирать С, D и более образцов из большой опухоли для научных целей.

Оставшаяся опухолевая ткань фиксируется в 4% буферном формалине для местного гистологического исследования.⁴

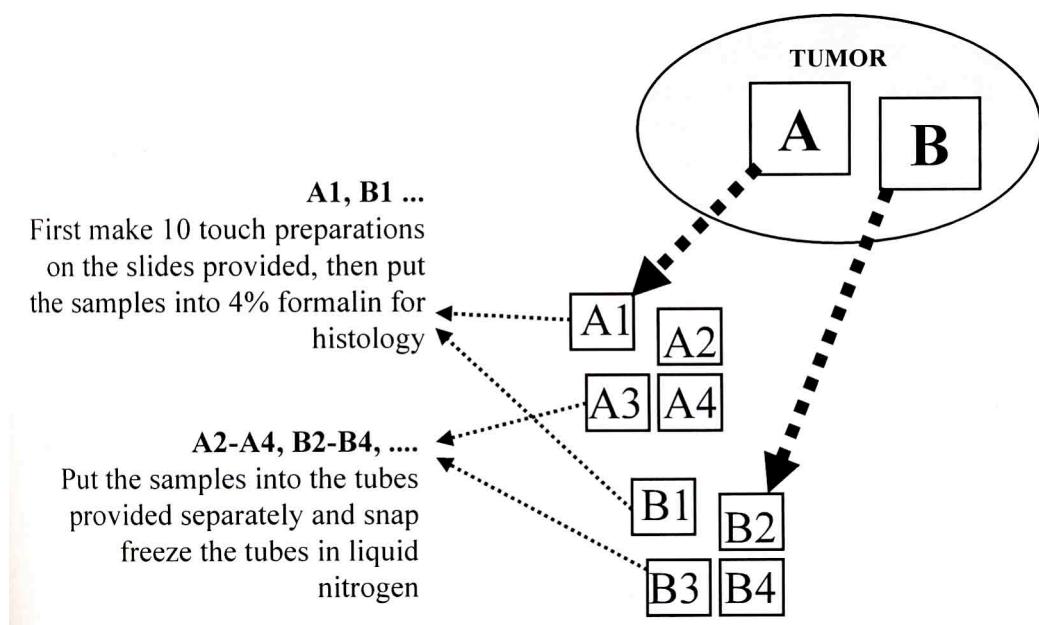


Рисунок 23:
Разделение
опухолевой
ткани на
образцы во
время
открытой
биопсии
либо
операции.

15.3. 2 Открытая биопсия или неполная резекция

Процедура зависит от объема опухолевой ткани. Разделение опухолевого материала должно быть выполнено патоморфологом. Опухолевая ткань должна быть незамедлительно доставлена из операционной в местную патоморфологическую лабораторию в стерильных условиях (т.е. в течении 30 минут).

В случае открытой биопсии хирург должен брать биопсию из двух различных областей опухоли (как минимум по 1 см³ каждый), если возможно. Образцы должны быть промаркированы (А, В).

В зависимости от размера биопсии один из образцов должен быть использован для приготовления мазков отпечатков для FISH анализа и затем опущен в 4% буферный формалин для диагностической гистологии. Другой образец должен быть заморожен (детали смотри выше). В случае очень маленького размера биопсийного материала местный патолог решает, может ли маленькая часть биопсийного материала быть заморожена для молекулярного анализа, что строго рекомендовано и очень важно для определения тактики лечения.

15.3. 3 Трепанобиопсия (не рекомендована)

Трепанобиопсия не рекомендована, потому что небольшой объем, получаемый при биопсии, не дает достаточного количества информации о морфологической структуре опухоли, которая очень важна для INPC классификации (т.е. бедная стромой или богатая, присутствие узлов или некроза, страница 134.) и могут быть пропущены типичные узлы при нодулярной ганглионейробластоме. В случае очень больного пациента, однако, трепанобиопсия может стать крайней тревожающей пациента процедурой.

Обычно, шесть биопсий (по крайней мере 2 в случае очень мелких поражений) из разных областей должны быть выполнены (по меньшей мере длина 1 см и ширина 0,1 см). Чтобы избежать повреждающих артефактов, не нужно выскабливать биопсийную ткань из иглы. Положить иглу во флакон со стерильной RPMI 1640 средой или PBS и аккуратно встряхнуть пока биопсийная ткань не переместиться в раствор. Местный патолог должен решить: сколько ткани необходимо для диагностики, и если возможно, сколько ткани может быть заморожено. Промаркируйте каждый кусочек (A, B, C). Положить каждый кусочек в чашку Петри. Если возможно, каждый образец должен быть разделен на две части. После вынимания из RPMI 1640 или PBS, одна половина опускается в формалин, а другая замораживается. В случае от 4-6 биопсий, 2 полных биопсийных образца фиксируются в формалине для гистологической диагностики. И 2-4 образца замораживаются (без RPMI 1640 или PBS). В случае 2 биопсий, одна биопсия фиксируется в формалине, а другая быстро замораживается. Мазки отпечатки выполняются в опухолевом банке из замороженных образцов.

Образцы для гистологической диагностики фиксируются в 4% буферном формалине как описано выше.

НАБОР МАТЕРИАЛА ПРИ НЕЙРОБЛОСТОМЕ

ДИАГНОСТИКА

- I. **ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ** (морфология + в специальный флакон в лабораторию цитогенетики)
 - ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЕ
 - FISH-ИССЛЕДОВАНИЕ (предпочтительно)

- II. **КОСТНЫЙ МОЗГ – НАБОР ПРОБИРОК КАК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙКОЗОВ из 2-точек** (в подписанные пробирки 1- правая 2 –левая)
 - ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ- (2-4точки)
 - ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ (2мл в пробирку)
 - ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЕ (*от 2-5 МЛ В ПРОБИРКУ С ЦИТРАТОМ ИЛИ EDTA В ЛАБ. МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ*)

- FISH-ИССЛЕДОВАНИЕ (от 2-5 мл в пробирку с гепарином в лаб. цитогенетики)

III. Периферическая кровь (2-5 мл в пробирку для молекулярной биологии и лабораторию иммунофенотипирования)

ВЫЯВЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

КОСТНЫЙ МОЗГ – НАБОР ПРОБИРОК КАК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙКОЗОВ

- ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ
- ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЕ (2-5 мл в пробирку с цитратом или EDTA в лаб. молекулярной биологии)
- FISH-ИССЛЕДОВАНИЕ (2-5 мл в пробирку с гепарином в лаб. цитогенетики)

Периферическая кровь (2-5 мл в пробирку для молекулярной биологии + 2-5 мл на иммунофенотипирование)

Точки для определения МРБ (ПСК, перед ауто-ТКМ, перед консолидирующей терапией 13-cis ретиоивой кислотой, после окончания лечения)

15.4 Руководство по гистологическому исследованию.

После отбора материала для молекулярного анализа (страница 144), местный патоморфолог должен собрать многочисленные блоки ткани из формалином зафиксированной опухоли (минимум 1 блок на 1 сантиметр диаметра опухолевой ткани). Все макроскопически различные области должны быть взяты в образцы (особенно узлы). Некроз и регressive опухолевая ткань также должны быть отобраны как образцы в объеме в соответствующем их взаимоотношениям с объемом всей опухоли, что бы позволить правильно установить степень регрессии.

Месный патоморфолог должен классифицировать опухоль в соответствии с INPC (International Neuroblastoma Pathology Committee) классификацией (страница 134), включает митоз-кариорексис индекс (MKI, страница 136). Это предлагается для выявления пролиферативной активности как другая методика (т.е Ki 67 окрашивание) дополнительно. Классификация, модифицирована в Гааге, упомянута на странице 137. Степень регрессии и дифференцировки оценивается в соответствии с критериями на странице 138. Если кальцинаты присутствуют, это должно быть отражено, патолог в заключении должен отметить состояние краев резекции, их инфильтрацию опухолевыми клетками.

После химиотерапии опухоль должна быть классифицирована в соответствии с упомянутыми выше классификационными схемами. Должно быть упомянуто в диагнозе, если предоперационная химотерапия использовалась.

Гистологический отчет об удаленных лимфоузлах: должен включать число позитивных лимфатических узлов и определение степени инфильтрации, в соответствие с выше упомянутыми схемами классификации. После того как местный патоморфолог установил диагноз, референс-гистология требуется всем пациентам, у которых диагноз устанавливается впервые и у тех у кого имеет место рецидив.

15.5 INPC классификация ¹⁴⁹

Нейробластома (Швановская бедная – стромой)

Нейробластома, недифференцированная

Добавочные технологии (иммуно-гистохимия, электронная микроскопия, и /или цитогенетика) обычно требуются для установления диагноза

Опухолевые клетки не дифференцируются

Нейробластома, плохо дифференцированная

Большинство опухолевых клеток недифференцированы

Только≤5 % популяции опухолевых клеток имеют цитоморфологические черты дифференцировки к гангионарным клеткам

Небольшое количество нейропиля присутствует

≤ 50% Швановской стромы

Нейробластома, дифференцирующаяся

> 5% популяции опухолевых клеток имеет цитоморфологические черты дифференцировки до гангионарных клеток с синхронизацией дифференцировки ядер (увеличение эксцентрических ядрышек с везикулярным рисунком хроматина и обычно с одной выдающейся нуклеолой) и с заметной эозинофилией или амофилией цитоплазмы

Клетки гангионарной дифференцировки могут присутствовать

Небольшое количество нейропиля присутствует

<50% Швановской стромы

Гангионейробластома, смешанная (Швановская богатая–stromой)

Пропорция гангиоматозного компонента к фокусам нейробластов >50%

Микроскопически гнезда нейробластических клеток смешаны или случайно представлены в гангиоматозной ткани

Эти гнезда это смесь нейробластических клеток в различных стадиях дифференцировки, обычно доминируют дифференцирующиеся нейробласти и зрелые гангионарные клетки

В изобилии представлен нейропиль

Гангионеврома (Швановская строма-доминирующая)

Гангионеврома, созревающая

Преимущественно гангионейроматозная строма

Минорный компонент рассеян, равномерно или неравномерно представлен совокупностью дифференцированных нейробластов или созревающих гангионарных клеток, нет гнезд.

Гангионеврома зрелая

Зрелая Швановская строма и гангионарные клетки

Пучковый профиль невральных отростков, сопровождающих Швановские клетки и периневритические клетки

Гангионейробластома, нодулярная (Смешанная Швановская стромой богатая/ строма-доминирующая и бедная –стромой)

Присутствуют макроскопические, обычно геморрагические нейробластические узлы (бедный стромой компонент) и существующая гангионейробластома, смешанная (стромой-богатый компонент) или гангионеврома (доминирующий стромальный компонент)

Грубая демаркация между узлами и богатым стромой компонентом
Пропорция богатого стромой/доминантного к нейробластическому компоненту не критически для диагноза
Богатый стромой компонент часто локализуется на периферии опухоли, может появляться как тонкие или широкие септы
Если опухоль гангионейробластома смешанная или гангионеврома и есть метастазы в лимфотические узлы это нейробластома, случай классифицируется как гангионейробластома, узловая атипичная.
Нейробластическая опухоль, не классифицированная
Нейробластома, БДУ (без дополнительных уточнений)
Гангионейробластома, БДУ (без дополнительных уточнений)

15.6 Митозкариорексисиндекс (МКИ)¹⁴⁹

МКИ оценивается при всех типах нейробластомы и в нейробластических узлах гангионейробластомы узлового подтипа в атипичную гангионейробластому.

Для оценки высоко клеточной опухоли подсчет 6-8 HPF(около 700-900 клеток/ HPF) или для низко целлюлярных опухолей с обилием нейропиля 20 HPF (около 100-300 клеток / HPF).

Классификация:

Низкий МКИ	<2% (<100/5000) клеток в митозе или кариорексисе
Средний МКИ	2-4% (100-200/5000) клеток в митозе или кариорексисе
Высокий МКИ	>4% (>200/5000) клеток в митозе или кариорексисе

15.7 Гаагская классификация (модифицированная)

3-я степень недифференцированные клетки без признаков созревания

2-я степень Смешанное строение из недифференцированных клеток и единичных клеток с частичной гангионарной дифференцировкой (везикулярное ядро с выступающей нуклеолой, увеличение ядерно/цитоплазматического отношения, невритическое развитие)

1-я а степень диффузная гангионейробластома

Диффузно смешанные недифференцированные и дифференцированные клетки и зрелые гангионарные клетки

1-я б степень гангионейробластома смешанного типа

Гангионейробластома с узлами или недифференцированная нейробластома с резким разделением между двумя компонентами

15.8 Степень регрессии и дифференцировки

Степень регрессии

1-я степень	Нет живых клеток
2-я степень	<10% живых клеток
3-я степень	10-50% живых опухолевых клеток
4-я степень	>50% живых опухолевых клеток

Степень дифференцировки*

1-я степень	гангионеврома
2-я степень	<10% незрелой нейробластической ткани
3-я степень	10-50% незрелой нейробластической ткани
4-я степень	>50% незрелой нейробластической ткани

- оценка в ткани без некроза или регрессивной опухолевой ткани

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОГРАММНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПО ПРОТОКОЛУ NB 2004м

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Уважаемые родители!

Вы узнали плохую новость, К сожалению у Вашего ребенка обнаружена злокачественная опухоль – нейробластома. Она встречается обычно у младенцев и детей до 5 лет, и очень редко у детей старше 10 лет. Клетки этой опухоли напоминают нервные клетки на ранних этапах их развития у плода.

Нейробластома является необычной опухолью. Она выделяет гормон, приводящий к необычным изменениям в организме, например, вращательным движениям глазных яблок, спастическим подергиваниям мышц, наличию постоянного жидкого стула. Одна треть нейробластом развивается в надпочечниках, другая треть - в брюшной полости по ходу нервных стволов вдоль позвоночника и остальные - в грудной полости и на шее. Некоторые нейробластомы возникают из спинного мозга. Иногда в связи с широким распространением опухоли на момент диагностики трудно установить точно место, откуда возникла опухоль.

Каждый ребенок с нейробластомой должен получать лечение. Метод лечения зависит от стадии опухоли, возраста ребенка, а также прогностических факторов. Лечение включает операцию, применение химиотерапии (с жестким соблюдением сроков, способов, доз, очередности введения препаратов) и/или лучевой терапии. У некоторых детей могут применяться два или все три метода терапии. Обычно при выборе метода лечения нейробластомы учитывают не столько стадию заболевания, сколько группу риска, которая учитывает особенности самой опухоли, возраст ребенка и стадию заболевания. Для постановки диагноза, определения стадии болезни и оценки биологических характеристик опухоли необходима диагностическая операция и исследование первичной опухоли, а также исследование костного мозга. Для оценки результатов лечения и контроля статуса болезни в динамике также необходимо исследование костного мозга и остаточной опухоли.

У многих детей высока вероятность излечения после проведения интенсивной терапии. Наилучший прогноз (исход) отмечен у детей с локализованным процессом и у младенцев в возрасте до одного года с распространенным процессом и наличием некоторых благоприятных факторов. У более старших детей с распространенной нейробластомой вероятность полного излечения снижается. Выживаемость у таких больных за последние 20 лет увеличилась лишь незначительно и не превышает 30-50%. Кроме того, у них опухоль может рецидивировать, т.е. появиться вновь.

Поэтому мы предлагаем Вам лечение по новому протоколу «NB 2004м», в основу которого положен немецкий протокол NB 2004 (благодаря применению которого во многих странах Европы достигнуты самые лучшие результаты в терапии этого заболевания в мире). По сравнению с оригинальным протоколом в нашем протоколе предусмотрены некоторые модификации, касающиеся лучевой терапии и высокодозной химиотерапии у детей группы высокого риска, которые обусловлены технической невозможностью проведения в настоящее время немецкого протокола в полном объеме в нашей стране. Однако мы думаем, что эти модификации не будут иметь негативных последствий и результаты лечения будут такими же. Протокол одобрен комитетом по этике и утвержден на Ученом Совете нашего научно-практического центра.

Протокол «NB 2004м» предусматривает дифференцированное комбинированное лечение (хирургическое, полихимиотерапию, в том числе и высокодозную химиотерапию с поддержкой гемопоэтической стволовой клеткой – “авто- трансплантация гемопоэтической стволовой клетки” и лучевую терапию). По данным нашего центра проведение высокодозной терапии с поддержкой гемопоэтической стволовой клеткой достоверно увеличивает выживаемость пациентов с нейробластомой высокой группы риска: 6-летняя бессобытийная выживаемость составила 38% у детей, получивших ТКМ, и только 8% без ее проведения.

Консолидирующая (закрепляющая) терапия в соответствии с протоколом лечения предусматривает применение 13-цис ретиноевой кислоты. Этот препарат способствует дозреванию оставшихся опухолевых клеток до зрелых клеток нервной системы. Его эффективность в профилактике рецидивов при нейробластоме доказана в больших радиомаркированных исследованиях в США (CCG,1999) и в Европе (NB 1997, 2002; HR NB SIOP 2003).

В соответствии с протоколом Вашему ребенку будет проведена диагностическая операция и 2-е (иногда 4-е) костномозговые пункции (КМП) и 2-е трепанобиопсии костного мозга во время постановки диагноза. Если будет выявлено поражение костного мозга, его исследование будет необходимо после каждого блока химиотерапии до полного его очищения, а также обязательно перед забором стволовой клетки, при проведении повторной операции и после окончания терапии (для оценки качества ремиссии). КМП проводится под местной или непродолжительной общей анестезией. Возможный риск и осложнения

при пункции костного мозга и взятии анализов крови минимален. В крайне редких случаях могут возникать кровотечения в пункционный канал и локальные инфекции в этом месте.

Больным благоприятной группы риска при установлении диагноза и, если это возможно, проводится радикальное хирургическое вмешательство. Если такой возможности нет, пациент тщательно наблюдается, с определением оптимального срока для полного или почти полного удаления опухоли. При прогрессировании болезни назначается химиотерапия легкой интенсивности. Максимально возможное число циклов химиотерапии – 4. Если болезнь продолжает прогрессировать, пациент переводится в среднюю группу риска.

Пациенты средней группы риска после установления диагноза получают 6 циклов химиотерапии, повторная операция проводится при возможности после 4 либо 6 цикла химиотерапии. После назначается 4 цикла поддерживающей терапии, при необходимости дистанционная лучевая терапии на ложе первичной опухоли. Затем пациент в течение 9 месяцев получает консолидирующую терапию 13-цис ретиноевой кислотой.

Пациенты высокой группы риска получают 6 циклов химиотерапии, повторная операция проводится при возможности после 4 либо 6 цикла химиотерапии. Затем проводится аутотрансплантация гемопоэтической стволовой клетки с последующей дистанционная лучевая терапией, по окончании которой назначается консолидирующая терапия 13-цис ретиноевой кислотой.

Все лекарственные препараты, применяемые в терапии нейробластомы, наряду с действием на злокачественные клетки, могут вызвать побочные явления: тошнота и рвота, временное облысение, влияние на слизистые, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кожу, кроветворные органы и клетки крови. Существует и высокий риск тяжелых инфекционных осложнений. В этих случаях протоколом предусмотрена сопроводительная терапия. Побочные эффекты химиотерапии (со стороны почек, сердца, слуха, эндокринные нарушения, нарушения фертильности, проблемы роста и развития) могут проявляться и спустя некоторое время после окончания лечения, поэтому очень важно, чтобы дети находились под наблюдением врачей и после окончания терапии.

При участии в исследовании необходимо выполнение всего комплекса обязательных по протоколу диагностических и терапевтических мероприятий, а в случае возникновения осложнений – и дополнительных. Обо всех изменениях в самочувствии ребенка на любом этапе терапии, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов или аллергических проявлениях, необходимо обязательно сообщить врачу.

Для оценки эффективности протокола «NB 2004м» необходима обработка результатов лечения, поэтому персонализированные данные пациентов будут статистически обработаны Вы в любой момент можете высказаться против обработки Ваших данных (данных вашего ребенка). Результаты протокольного лечения и исследования будут публиковаться в специализированных журналах без указания персонализированных данных. Персонализированные данные, результаты обследования и другие медицинские данные сохраняются минимум на 10 лет. Те данные, которые входят в историю болезни сохраняются 30 лет

Мы просим Вашего согласия на использование оставшихся образцов опухоли, образцов костного мозга и периферической крови, которые были набраны для обязательных клинических тестов, в научных целях, т.к. для достижения прогресса в терапии нейробластомы необходимы дополнительные научные исследования. Использование оставшегося материала не требует дополнительных процедур у Вашего ребенка. Мы будем исследовать наличие минимальной остаточной болезни (обнаружение злокачественных клеток, которые не видны при обычной световой микроскопии) на этапах терапии, детальную характеристику злокачественных клеток, цитотоксическое воздействие химиопрепаратов на клетки, определяемое в лабораторных условиях. Научные исследования, требующие дополнительных процедур, будут обсуждаться с Вами отдельно. Мы заверяем Вас, что все проводимые научные исследования не нанесут вреда процессу лечения Вашего ребенка. В любое время Вы можете отказаться от участия в дополнительных научных исследованиях без каких-либо неблагоприятных последствий для Вашего ребенка. Ваш отказ от участия в научных исследованиях не повлияет на качество оказанной помощи Вашему ребенку

Прежде чем Вашего ребенка включат в исследование, Вам необходимо дать письменное информированное согласие за вашего ребенка, учитывая, что

- Ваше участие является добровольным;

- Вы можете в любое время отказаться от участия в исследовании. Ваш отказ от участия в исследовании не повлияет на качество оказанной помощи вашему ребенку однако в качестве альтернативного лечения мы сможем предложить терапию по протоколу NB-1999-02, результаты которого к сожалению оставляют желать лучшего.

По любым вопросам Вы можете связаться с куратором протокола «NB -2004 -M» врачом инфекционного отделения к.м.н Пролесковской Инной Витальевной (раб.т.л 265-48-03).

СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ «NB 2004М»

Я, _____ проинформирован(а)

о заболевании у моего ребенка _____, _____ года рождения, и, подписывая данное согласие, признаю целесообразность и необходимость проведения химиотерапии по протоколу NB-2004-М (принятое на заседании ученого совета ГУ «РНПЦДОГ» от) и всего комплекса необходимых диагностических (обязательных по протоколу и дополнительных) мероприятий.

Я подтверждаю, что проинформирован(а) подробно лечащим врачом о заболевании моего ребенка, в том числе о том, что без проведения химиотерапии болезнь моего ребенка фатальна.

Я подтверждаю, что проинформирован(а) о сути терапии, структуре, основных и вспомогательных этапах, диагностике, дополнительных исследованиях и иных особенностях протокола NB 2004 -М.

Я проинформирован(а) о возможных осложнениях химиотерапии.

Я соглашаюсь с тем, что обязан(а) поставить врача в известность обо всех изменениях в самочувствии моего ребенка, аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов.

Я соглашаюсь с тем, что во время лечения ребенку будут проводиться заместительные переливания препаратами крови.

Я даю согласие на передачу информации о моем ребенке в Центр исследования протокола NB 2004- М при соблюдении режима конфиденциальности и принципа не нанесения ущерба для моего ребенка и моей семьи. Моя подпись под данным Соглашением означает, что данный текст мне понятен и что на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы и что с предложенным планом лечения согласен(а).

Я согласен(а), что моего ребенка будут лечить по протоколу «NB 2004-М ». Мне разъяснили, что согласие на терапию добровольно, что я могу беспрепятственно отказаться от нее, имею право выбрать другое лечение или вообще отказаться от лечения.

Я согласен на обработку и передачу персонализированных данных, в том числе данных заболевания, терапии и обследования.

Больной	_____	(ФИО)	_____	(дата рождения)	_____	(подпись)
Родители	_____	(ФИО)	_____	(дата)	_____	(подпись)

Свидетели	_____	(ФИО)	_____	(дата)	_____	(подпись)
Врач	_____	(ФИО)	_____	(дата)	_____	(подпись)

*Одобрено на заседании комитета по этике
от 16 апреля 2008 года*

NB 2004- М токсичность химиотерапии (блоки N4, N5, N 6 , N 7 , N 8).

Степень	0	1	2	3	4
Общее состояние	Нормальная активность	Снижение активности	Возрастная активность снижена	Постельный режим, нуждается в постороннем уходе	Тяжелое состояние, нуждается в интенсивной терапии
Гемоглобин	норма	>100%	80-100%	65-79%	<65%
Лейкоциты (/мл)	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Гранулоциты (/мл)	>100	75-100	50-74.9	25-49.9	<25
Инфекции	нет	легкая	Умеренной степени выраженности, без доказанного возбудителя+ в/в а/б	Тяжелая инфекция с выделением возбудителя + в/в а/б	Жизнеугрожающие инфекции с гипотензией
Стоматит, мукозит	нет	Без болезненный, язва, эритема	Болезненный эритема, язвы, но может быть	Болезненный эритема, язвы, только жидкая пища	Полное парентеральное питание из-за стоматита
Лихорадка (°C)	Нет	37,1-38	38,1-40	>40 в течении <24 часов	>40 в течении ≥ 24 часов
Диарея, увеличение частоты стула за день	нет	2-3	4-6 или ночной стул или легкие боли в животе	7-9 или недержание или сильные схваткообразные боли	≥ 10 кровянистый стул, или полное парентеральное питание
Креатинин	норма	<1.5x N	1,5-3,0 x N	3.0-6.0 x N	> 6 x N
Билирубин	Норма	-	<1.5x N	1,5-3,0 x N	>3 x N
Алт/Аст	норма	<2.5x N	2,6-5,0 x N	5,1-20 x N	> 20 x N
Кардиотоксичность ЭХО ЛЖ -ФУ	>30%	>25% и ≤ 30%	>20% и ≤ 25%	>15% и ≤ 20%	≤15%
Потеря слуха на частоте 2КГц	Нет	<15 Дб	16-30 Дб	31-60 Дб	>60Дб
Нейротоксичность (периферическая)	нет	парастезии	Тяжелые парастезии или умеренная слабость	Неистерпимая парастезии или выраженная потеря двигательной активности	паралич
Нейротоксичность (центральная)	нет		Сомнолемция или слабость	Ступор, сопор	кома
Запор	нет	легкий	средний	Тяжелый	Илеус >96 часов
Другое					

29.9 Definition of molecular markers

MYCN-Status			
Technique	Result	Definition	Recommended Probes
FISH	Amplification	=over 4-fold MYCN copy number in relation to the copy number of chr. 2	n-myc (Q-Biogene) LSI N-myc (Abbott/Vysis) D2Z (Q-Biogene)
	Gain	=1.5-4-fold MYCN copy number in relation to the copy number of chr. 2	
	not amplified	=equal copy number of MYCN and chr. 2	
	Heterogeneous	=amplification only in a very small portion of the investigated tumor cells	
Southern Blot	Amplification	=over 4-fold increase of the band intensity of the MYCN band in relation to the internal reference	
	Gain	=2-4-fold increase of the MYCN band in relation to the internal reference	
	not amplified	=equal band intensities of the MYCN band and the internal reference	
1p-Status			
Technique	Result	Definition	Recommended probes
FISH	Deletion	=1 signal of the subtelomeric probe (D1Z2) in at least 33% of the investigated cells	D1Z2 (Q-Biogene) TelVision 1p (Abbott/Vysis) D1Z1 (Q-Biogene) CEP satellite II/III DNA (Abbott/Vysis)
	Imbalance	=at least 2 signals of D1Z2 in combination with a higher number of reference signals in at least 33% of the investigated cells; ratio reference/subtelomeric probe = 3/2, 4/2, 4/3 etc.	
	No aberration	=equal number of subtelomeric and reference signals or aberration in less than 33% of the cells	
PCR	LOH	For single markers: hemizygous=loss of one allele in the tumor is indicated by the loss of the allele specific band in comparison with the blood-DNA reference	D1S243 (1p36.33) D1S468 (1p36.32) D1S253 (1p36.31) D1S244 (1p36.22) D1S436 (1p36.13) D1S199 (1p36.13) D1S234 (1p36.11) D1S513 (1p35.2) D1S80 (1p36.33)
	Heterozygous	=both alleles present in tumor-DNA	
	homozygous	=alleles indistinguishable (markers not informative)	