

„ПЕДИАТРИЯ“ е научно-информационно списание за съвременните постижения на педиатричната наука и практика у нас и в чужбина, както и за обмяна на опит. Основната цел на списанието е поддържането и осъвременяването на квалификацията на лекарите педиатри.

Педиатрия

ISSN 0479-7876

ТОМ LIII, 2013 г.

Издава Българска Педиатрична Асоциация
Включена в Excerpta Medica Database EMBASE и Scopus

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ДР. БОБЕВ

Главен редактор

В. ПИЛОСОФ

зам. главен редактор

М. КАЗАКОВА

секретар

ЧЛЕНОВЕ

А. АНАДОЛИЙСКА

Б. СЛЪНЧЕВА

В. БОЖИНОВА

В. ЙОТОВА

Д. КАЛАЙКОВ

Д. КОНСТАНТИНОВ

И. ГАЛЕВА

И. СТОЕВА

К. КОПРИВАРОВА

М. ГИЗОВА

Р. ТИНЧЕВА

С. СТЕФАНОВ

Х. ЖЕЛЕВ

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

А. КУРТЕВ

В. ЛАЛОВ

В. ЦАНЕВА

Г. ПЕТКОВ

Е. ГЕНЕВ

И. НИКОЛОВА

Л. ПЕНЕВА

М. УЗУНОВА

О. БРАНКОВ

П. БОЯДЖИЕВ

Р. ЧАКЪРОВ

Технически редактор

А. Долгошеева

Адрес на редакцията:

София 1606

бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 11

e-mail: sp_pediatria@abv.bg

www.spisanie-pediatria-bg.eu

Публикуваните в списанието фигури са авторски оригинали.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ

Шивачев, П., Л. Маринов, М. Цонзарова

Ранна диагноза на критичните вродени сърдечни малформации (част I)..... 9

Шивачев, П.

Ранна диагноза на критичните вродени сърдечни малформации (част II)

Пулс оксиметричен скрининг 12

Пенева, Л.

Поликистичен овариален синдром в юношеска възраст и възможните рискови

фактори за развитието му. 1. Етиология, клиника и лечение..... 15

Пенева, Л.

Поликистичен овариален синдром в юношеска възраст и възможните рискови

фактори за развитието му. 2. Рискови фактори за развитието на PCOS в юношеската възраст 19

Пачева, И.

Аутизъм при Комплекс туберозна склероза 22

КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Белчева, М., И. Христозова, О. Бранков, Др. Бобев, Н. Ушева, Л. Маринова,

И. Щърбанов, М. Велев, В. Калева, Хр. Христозова, А. Стоянова,

М. Спасова, И. Мумджиев

Клинична характеристика, терапевтично поведение и преживяемост при пациенти

с невробластом (обобщени данни от центровете по детска онкология

и хематология в България за периода 1997-2008 година)..... 26

Александрова, И., С. Шопова, В. Божинова, П. Димова

Роландова епилепсия - корелация между клинични характеристики,

електроенцефалографска находка и когнитивни функции 33

СЛУЧАЙ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Димова, П., Т. Тодоров, И. Йорданова, Г. Сарайлиева, В. Божинова, А. Тодорова

„На лов за гени“ - първи случай с генетично верифициран синдром на Aicardi-Goutières..... 38

Димова, П., М. Кузи, З. Лукач, Г. Сарайлиева, В. Божинова, А. Лехейоки

Мутационната история ромите в помощ на диагнозата: първи български случай

с вариант на късна детска невронална цероидлипофуциноза и

founder-мутация в MFSD8 гена 43

Стоянова, В., В. Божинова, Н. Топалов, А. Шокова

Спинални дизрафии - патогенеза и клинична изява с представяне на случаи..... 48

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Бобев, Др., Т. Христова

Принципи на лекарствената терапия 54

Маринова, Св., А. Буева, М. Гайдарова, Г. Златанова

Нашият опит в лечението на често рецидивирания и кортикозависимия

нефротичен синдром със Cellcept 60

РЕФЕРАТИ ОТ ЛИТЕРАТУРАТА

Fauser, B., B. Tartatzis, R. Rebar, et. al.

Консенсус върху здравния аспект на поликистичния овариален синдром при жени (PCOS)..... 62

Hultsch, W., E. Erdl, S. Schaefer, T. Weber

Клинични лечебни ефекти и поносимост на лекарствения продукт

Kindinorm (Киндинорм) в сравнение с Ritalin® 67

ЗА ПРАКТИКАТА

Одисеев, Хр.

Опасно кърмене на децата, чиито майки са заразени с HIV 72

АВОСА

Нов терапевтичен подход при лечението на наднормено тегло и затлъстяването 73

Милюра - Слънчева Б.

Ролята на адекватното хранене за осигуряване на оптимален растеж на недоносените деца... 77

Милюра - Лазарова, Е.

Функционални заболявания на гастроинтестиналния тракт

в кърмаческа възраст и хранене..... 83

КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинична характеристика, терапевтично поведение и преживяемост при пациенти с невробластом

(обобщени данни от центрoвете по детска онкология и хематология в България за периода 1997-2008 година)

**М. Белчева¹, И. Христозова², О. Бранков³, Др. Бобев², Н. Ушева⁴, Л. Маринова⁵,
И. Щърбанов², М. Велев², В. Калева¹, Хр. Христозова¹, А. Стоянова⁶, М. Спасова⁶,
И. Мумджиев⁶**

¹ Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет, Варна

² Специализирана болница за активно лечение на деца с онко-хематологични заболявания, София

³ Клиника по детска хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“, София

⁴ Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, МУ - Варна

⁵ Катедра по образна диагностика и лъчелечение, МУ - Варна

⁶ Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ - Пловдив

Ключови думи: невробластом, прогностични фактори, хирургично лечение, химиотерапия, преживяемост

Характерна особеност на невробластома (Н) е биологичната му хетерогенност, определяща широк спектър на клиничното протичане - от случаи на спонтанна регресия и диференциация до случаи с бърза туморна прогресия, независимо от приложеното интензивно комплексно лечение. Установяването на достоверни предиктори на прогнозата и определянето на оптимална терапевтична стратегия за всеки отделен пациент от десетилетия са във фокуса на клиничните изследвания при този чест за детската възраст тумор. През последните години стратификацията на болните според риска е базирана върху комбинация от рутинно изследвани в практиката клинични и биологични детерминанти. В опит да уеднакви критериите и с това да направи възможно съпоставянето на пациентите и резултатите от лечението им, новата International Neuroblastoma Risk Group (INRG) класификационна система запазва най-мощните в прогностично отношение клинични параметри (възраст при диагнозата, клиничен стадий и хистологичен вариант на тумора) и ги комбинира с биологични маркери на прогнозата (N-тус статус, хромозомни аберации в 11q, ploidy).⁽¹⁾ Все още обаче, използваните прогностични детерминанти варират за различните центрове.

Към настоящия момент клиниките по детска онкология в нашата страна не разполагат с възможности за детайлно изследване на цитогенетичните и молекулярни характеристики на тумора при пациентите с Н. Все още липсва и единен за трите центъра протокол за лечението на тези болни.

Настоящето проучване представя за първи път обобщени данни за пациентите с Н, лекувани в България за 12-годишен период, касаещи клиничната характеристика на заболяването, методите на лечение и резултатите от комплексна конвенционална терапия,

ориентирана на базата на клинични фактори на прогнозата.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Пациенти

Ретроспективно са проучени клиничните досиета на пациентите с Н, диагностицирани и лекувани в трите специализирани клиници по детска онкология за периода януари 1997 година - юни 2008 година. От регистрираните общо 102-ма болни в изследването са включени 88 (86.3%). От тях 59 (67%) са лекувани в СБАЛДОХЗ, София, 19 (21.6%) в СДККХО, Варна и 10 (11.4%) - в Отделение по детска хематология и онкология, Пловдив. От останалите 14 пациенти, 7 са изключени поради непълни клинични данни, трима поради отпадане от проследяване, четирима са с естезионевробластом.

Диагнозата Н е поставяна въз основа на хистологично изследване на първичния тумор или след доказване на костно-мозъчни метастази при пациенти с типични клинични и рентгенологични прояви. Ниво на уринарни катехоламини, както и серумни нива на ЛДХ, неврон-специфична енолаза и феритин са изследвани при част от болните.

Стратификацията на пациентите според риска и избора на терапевтична стратегия са базирани върху клинични критерии. Не е правена систематична оценка на молекулярни и цитогенетични маркери на прогнозата поради недостъпност на методите. Лечението е комплексно и е провеждано според актуални за трите центъра протоколи.

Анализирани са демографски и клинични характеристики: възраст и пол на пациентите, интервал до поставяне на диагнозата, локализация и хистологичен вариант на първичния тумор и клиничен стадий на заболяването. Проучени са инициалните диагностични

процедури, видът на проведеното лечение, отговорът към приложената неoadювантна химиотерапия и крайният изход от заболяването. Използвани са следните описателни статистически методи: а) алтернативен анализ за представяне на структурното разпределение на пациентите по пол, локализация, хистологичен вариант и клиничен стадий на заболяването; б) вариационен анализ за представяне на количествените променливи чрез средна величина, стандартно отклонение, медиана.

За целите на проучването клиничният стадий е определен съобразно INSS (International Neuroblastoma Staging System). При пациентите, стадиран първоначално според Evans Staging System ретроспективно е проведено стадиране съответно на INSS. Хистологичният вариант на тумора е определен според INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification).

От изследваните при диагнозата туморни маркери е анализирано прогностичното значение на LDH. Като повишени са отчитани стойности над 2N.

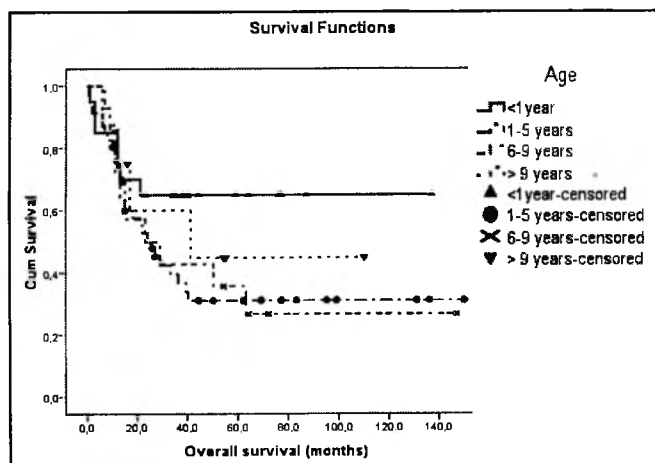
Критерии за клиничен отговор и анализ на преживяемостта

Отговорът към приложената предоперативна химиотерапия е оценен въз основа на документираната динамика в размерите на тумора и клиничното заключение на лекуващия екип. Пациентите са разделени и съпоставени в две групи: с повлияване (пълен, добър парциален или парциален отговор) и без повлияване (стабилно заболяване или прогресия на фона на индукционното лечение).

Отворената кохорта е проследявана до 1 септември 2009 година или до настъпване на смърт при пациентите. За оценка на свободната от рецидив преживяемост и общата преживяемост е използван Kaplan-Meier Survival Analysis с двустранен log rank тест за сравнение на преживяемостта в различните подгрупи (по стадии на заболяването, по локализация на тумора, по терапевтичен подход и др.) Рискът за лош отговор в зависимост от вида на приложената предоперативна химиотерапия е определен чрез логистичен еднофакторен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Основните демографски и клинични характеристики на пациентите с Н от изследваната група са предста-



Фиг. 1. Обща преживяемост на пациентите според възрастовата група. (p=0.28)

вени на табл. 1. Периодът на проследяване на болните е средно 37.3 месеца (0.5 до 150 мес., медиана 24.5 мес). Средният интервал от началото на клиничната изява до поставяне на диагнозата е 37.1 дни (2 до 150 дни).

Възраст

Средната възраст на пациентите е 46.2 месеца (2 мес. - 20 год., медиана 33 мес.). Към момента на диагнозата 20 деца (22.7%) са на възраст под 1 година, 5 от тях - под 3 месеца. От пациентите над 1-годишна възраст 46 (67.6%) са между 1 и 5 години, 14 (20.6%) - между 6 и 9, 8 (11.8%) - над 9 години.

Във възрастовите групи 1-5 и 6-9 години преобладават Н с абдоминална локализация в съответно 84.8% и 71.4%, докато под 1 и над 9 години достоверно по-честа е торакалната локализация - съответно 45% и 62.5% (p<0.001).

Пет-годишната обща преживяемост е 65% за пациентите под 1 година, 30.5% за децата на възраст между 1 и 5 години, 36% за тези между 6 и 9 години и 45% за децата над 9-годишна възраст (p=0.28) (фиг. 1).

Пет-годишната свободна от заболяване преживяемост е достоверно по-висока при децата в кърмаческа възраст в сравнение с по-големите (65% vs 30.8%; p=0.038), но разликата в общата преживяемост (65% vs 35%) не е статистически значима (p=0.13).

При съпоставяне на децата до 2-годишна възраст, разпределени в три възрастови групи: 0-12мес., 13-18 мес. и 18-24 мес., не се установява статистически значима разлика както в разпределението по стадии, така и в пет-годишната обща преживяемост, която за трите групи е съответно 65%, 40% и 25% (p=0.28).

Таблица 1. Демографски и клинични характеристики на пациентите с Н

Пациенти: характеристика	N = 88	n (%)
М : Ж	1 : 1.2	
Възраст (мес) (медиана)	33	месеца (2 мес - 20 години)
под 1 година	20	(22.7%)
над 1 година	68	(77.3%)
Стадий		
1	1	(1.1%)
2	22	(25%)
3	39	(44.3%)
4	23	(26.2%)
4s	3	(3.4%)
Хистологичен вариант		
Ганглионевробластом	5	(5.7)
Благоприятен	29	(33%)
Неблагоприятен	18	(20.4%)
Непрецизиран	36	(40.9%)
Първична локализация		
Корем	59	(67%)
Надбъбречна жлеза	41	(46.6%)
Гръдна клетка	19	(21.6%)
Шия	6	(6.8%)
Други локализации	4	(4.6%)

Клиничен стадий и локализация на първичния тумор и метастазите:

Пет-годишната обща преживяемост на пациентите в зависимост от клиничния стадий е 100% за I, 95% за II, 19% за III, 18.5% за IV и 67% за IVs кл. стадий ($p=0.0002$) (фиг. 2), а свободната от рецидив преживяемост - съответно 100%, 76.2%, 15%, 12.5% и 67% ($p=0.0002$).

Съпоставянето на локализация и клиничен стадий установява значима корелация между абдоминален тумор и авансирало заболяване. Сред пациентите с абдоминален невробластом, 81.3% са в III и IV клиничен стадий. При торакална локализация в III и IV стадий са 63.2% от случаите. От друга страна, при цервикална локализация преобладават пациентите, диагностицирани във II стадий - 83.3% ($p=0.02$).

Пет-годишната обща преживяемост е 83.3%, 60.1% и 30.2% съответно при шийна, торакална и абдоминална и 50% при груга - орбита ($n=2$), неизвестна ($n=2$) локализация на тумора ($p=0.04$). (фиг. 3) Пет-годишната свободна от заболяване преживяемост е съответно 83.3%, 57%, 27% и 25% ($p=0.08$). В рамките на еднакъв стадий, първичната локализация на тумора няма статистически значимо отражение върху общата и свободната от заболяване преживяемост.

При 23-мата пациенти с метастатична болест при диагнозата, най-чести са костни метастази (52.2%) и медуларно ангажиране (43.5%). Чернодробни метастази са налице в 17.4%, орбитални и ЦНС лезии в 13%, а инициални белодробни метастази и ангажиране на далечни лимфни възли се срещат в по 8.7%.

Хистологичен вариант

Ганглионевробластом е доказан при 5 деца (5.7%). Благоприятен хистологичен вариант е установен при 29 болни (33%), като при 19 от тях патоморфологичното изследване е проведено след неoadjuвантна химиотерапия. Неблагоприятен хистологичен вариант е документиран при 18 деца (20.4%). В 36 случая (40.9%) хистологичната характеристика на тумора не е прецизирана.

Пет-годишната обща преживяемост на пациентите е 75%, 64.6%, 22.2% и 32% съответно при ганглионевробластом, невробластом с благоприятен, неблагоприятен и непрецизиран хистологичен вариант ($p=0.004$) (фиг. 4), а свободната от рецидив преживяемост е респективно 60%, 64.6%, 16.6% и 24% ($p=0.003$).

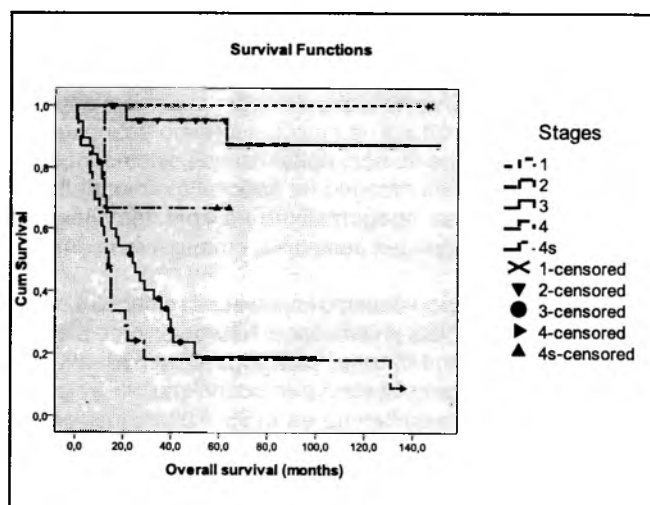
Туморни маркери

Серумни нива на неврон-специфична енолаза са изследвани при диагнозата при 22 болни (25%), на феритин - при 41 (46.6%), а на LDH - при 63-ма (71.6%). Инициални стойности на LDH над 2N са регистрирани при 47 от изследваните пациенти (74.6%).

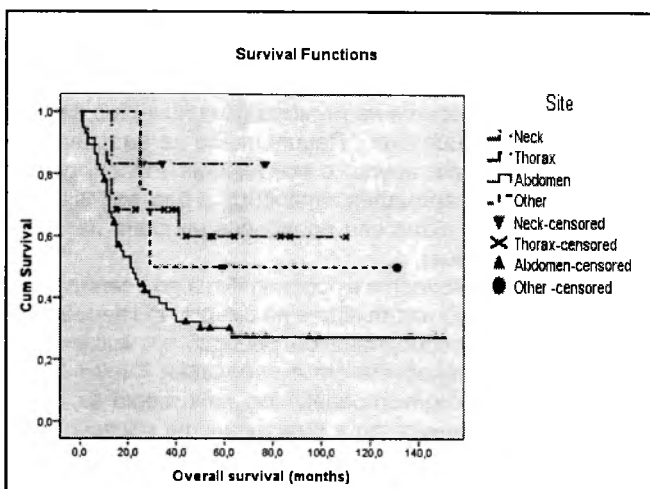
Повишените нива на LDH при диагнозата достоверно корелират с напреднал клиничен стадий и абдоминална локализация на тумора. Висока LDH е налице при съответно 33.3%, 74% и 91.6% от пациентите във II, III и IV кл. стадий ($p=0.01$) и при 81.8% от болните с абдоминален Н в сравнение с 58.3% и 33.3% при съответно торакална и цервикална локализация.

Пет-годишната обща преживяемост в зависимост от инициалните стойности на туморния маркер е 64% за децата с нормална и 29% при тези с висока LDH. ($p=0.008$), а свободната от заболяване преживяемост - респективно 60% и 27% ($p=0.038$).

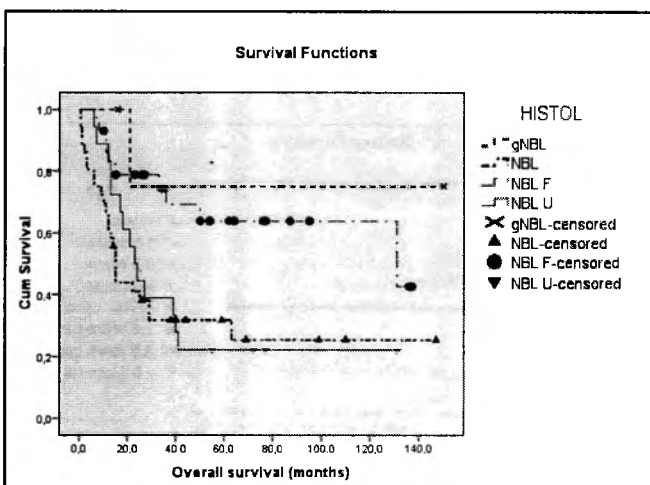
При отделен анализ на пациентите от III и от IV



Фиг. 2. Обща преживяемост на пациентите според клиничния стадий ($p=0.0002$)



Фиг. 3. Обща преживяемост в зависимост от локализацията на първичния тумор ($p=0.04$)



Фиг. 4. Обща преживяемост в зависимост от хистологичния вариант на тумора. ($p=0.004$) gNBL - ганглионевробластом, NBL - Н с непрецизиран хистологичен вариант, NBL F - Н с благоприятен, NBL U - Н с неблагоприятен хистологичен вариант

кл. стадий се установява относително по-добра преживяемост за децата с нормална изходна стойност на LDH в сравнение с тези с повишени нива на маркера, но разликата не достига статистическа достоверност.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургично лечение

Към момента на диагнозата първоначална хирургична екстирпация на тумора е проведена при 60.9% от пациентите във II, при 17.9% от пациентите в III и при 13% от тези в IV кл.стадий, като е била радикална в съответно 85.7%, 28.6% и 33.3%. Първоначално оперативно лечение имат общо 26/88 деца (29.5%) и то е радикално при 17 (65.4%) от тях.

При 44/88 деца (50%) оперативното лечение е проведено след неоадювантна химиотерапия: при 36.4% от пациентите във II, при 59% - в III и при 52.2% от болните

в IV стадий. В тези случаи туморът е отстранен радикално в съответно 100%, 47.8% и 50%. Общо 26 (59%) от 44-те деца имат радикална хирургична интервенция след предоперативна химиотерапия.

При 18 деца не е проведено хирургично лечение или оперативната намеса е завършила като биопсия. Те представляват 23.1% от болните в III и 34.9% от тези в IV клиничен стадий. Сред причините, поради които хирургична намеса не е била възможна или тя е ограничена до биопсия са: лош терапевтичен отговор към предшестващото антитуморно лечение/прогресия (9 болни), постигане на пълна ремисия (4 болни), както и ранна смърт от токсичност (2 болни); при три деца причината е неясна.

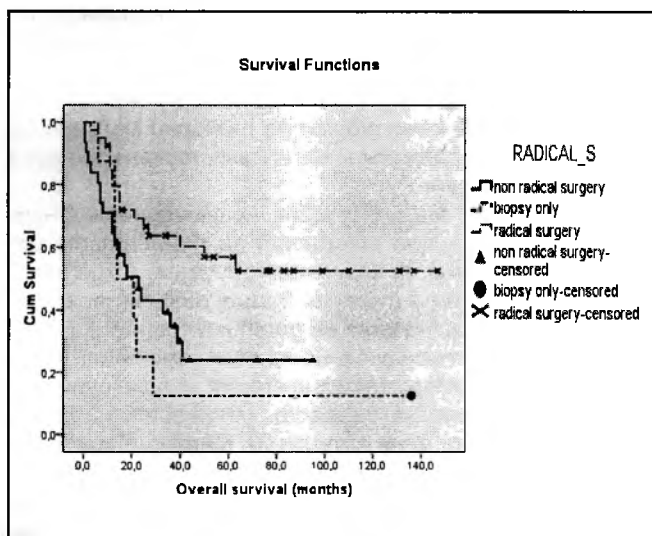
Пет-годишната свободна от заболяване преживяемост е 50.6%, 24% и 11.1% съответно за децата с радикално отстранен, частично екстирпирани или биопсирани тумор, а общата преживяемост е респективно 57.6%, 24% и 13.1% (p=0.01) (фиг. 5).

Анализът в групата пациенти с авансирало заболяване показва, че обемът на оперативната намеса не влияе достоверно върху общата и свободната от заболяване преживяемост на пациентите в III, но при IV-ти стадий, единствените пациенти с дълготрайна преживяемост са тези с радикално отстранен тумор.

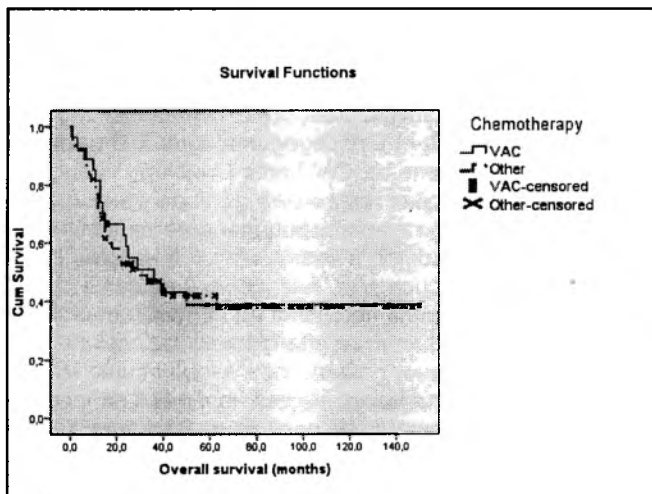
Химиотерапия

Большинството от пациентите са лекувани с два типа химиотерапия: класически VAC (Vincristine/Adriamycin/Cyclophosphamide) (26 деца) и интензифицирана полихимиотерапия, базирана на деривати на платината (OPES, OJES, Протоколи NBL 90, NB 99) (57 деца). Пет деца са лекувани с дублета Vincristine/Cyclophosphamide.

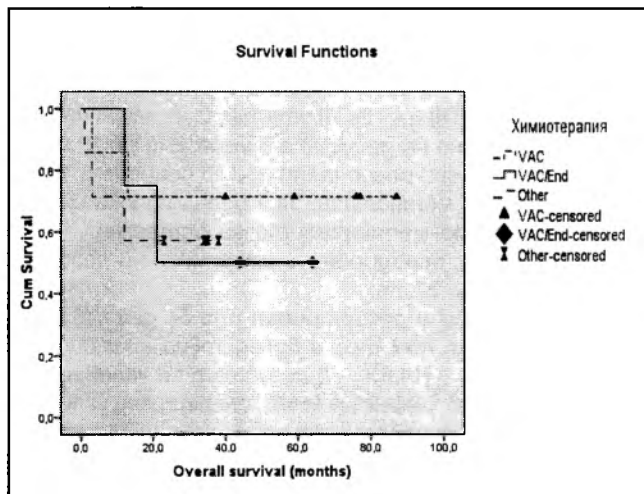
Сред децата над 1-годишна възраст химиотерапия по тип VAC са получили 43.8% от пациентите в I и II, 20% от пациентите в III и 27.3% от тези в IV кл. стадий. Интензифицирана полихимиотерапия е приложена при съответно 56.2%, 80% и 72.7% от пациентите във II, III и IV стадий.



Фиг. 5. Обща преживяемост на пациентите в зависимост от обема на оперативната интервенция: радикално отстранен, частично екстирпирани, биопсирани тумор. (p=0.01)



Фиг. 6а. Обща преживяемост на пациентите над 1-годишна възраст в зависимост от вида химиотерапия: VAC - Vincristine/Adriamycin/Cyclophosphamide, Other - полихимиотерапия. (p=0.82)



Фиг. 6б. Обща преживяемост на пациентите под 1-годишна възраст в зависимост от вида химиотерапия: VAC - Vincristine/Adriamycin/Cyclophosphamide, VCR/End - Vincristine/Cyclophosphamide, Other - полихимиотерапия. (p=0.28)

В тази възрастова група пет-годишната свободна от заболяване и общата преживяемост са 27% и 39.5% за децата, лекувани с VAC срещу 37% и 42.5% за тези, получили полихимиотерапия ($p=0.82$) (фиг. 6а). При пациентите в III и IV кл. стадий дълготрайна преживяемост (съответно 22% и 19%) е постигната единствено при децата, лекувани с интензифицирана полихимиотерапия.

От децата под 1-годишна възраст с VAC са лекувани 42.8% от пациентите във II, 33.3% от тези в III и един пациент в IVs кл.стадий, а с полихимиотерапия - съответно 14.3% от децата във II, 66.6% - от тези в III и единственият пациент в IV стадий в тази възрастова група. С дублета Vincristine/Cyclophosphamide са лекувани 42.8% от пациентите във II и 2 деца в IVs кл. стадий. Пет-годишната обща преживяемост е 71.4% за децата лекувани с VAC, 57.1% за лекуваните с полихимиотерапия и 50% за тези, получили Vincristine/Cyclophosphamide ($p=0.28$) (фиг. 6б).

Прегоперативна химиотерапия е приложена при 62 деца. Данни относно постигнатия ефект има за 55 от тях. При 43 е отчетено повлияване със значима редукция на туморния обем (при 6 - с пълно изчезване на тумора); при 12 е регистриран лош терапевтичен отговор. Въпреки че степента на постигнатия отговор е по-висока при случаите с интензифицирана химиотерапия, а рискът за лош отговор е два пъти по-висок ($OR=2.16$) при използване на триплета VAC, разликата не достига статистическа достоверност. Не се установява и статистически значимо влияние на индуцирания от неoadювантната химиотерапия отговор върху общата преживяемост.

Терапевтична интензификация с трансплантация на периферни хемопоетични стволови клетки е осъществена при четирима болни: в състояние на пълна ремисия ($n=2$) или туморна прогресия ($n=2$). При трима от тях е регистриран смъртен изход поради еволютивен ход на болестта ($n=2$) или поради токсичност ($n=1$). Лъчетерапия е проведена при 7 пациенти: при 6 в рамките на първоначалния протокол и при един - като лечение на рецидив.

КЛИНИЧНА ЕВОЛЮЦИЯ И ИЗХОД

Рефрактерно заболяване е документирано при 16 пациенти: 9 от тях са в IV, 6 - в III и 1 - във II клиничен стадий. Рецидив на заболяването е установен при 31 болни: 8 в IV, 19 - в III и 4 - във II стадий. Средният интервал до настъпване на рецидив е 9 месеца (5 до 29 мес.). Рецидивите са локо-регионални при 15 пациенти, при 8 са под форма на метастази, за 7 болни липсва информация. Най-често метастазите са остеомиеларни (88.8%); мозъчни, белодробни и мекотъканни лезии се установяват в по 22.2%.

Летален изход е регистриран при 54 деца (61.4%). При 46 (85.2%) от тях той е вследствие еволюция на болестта, а при 8 (14.8%) - в резултат на усложнения: токсичност ($n=4$), инфекция ($n=2$), оперативни усложнения ($n=1$); в един случай точната причина остава неясна. Четирима от болните с летален изход са на възраст под 1 година. При тях смъртта е вследствие инфекция ($n=2$), оперативни усложнения ($n=1$) и токсичност ($n=1$).

Общите две-годишна свободна от заболяване и обща преживяемост на пациентите с невробластом от изследваната група са 47% и 55%, а пет-годишните - съответно 37% и 38.6%.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото мултицентрово ретроспективно проучване включва 86.3% от болните с Н от клиничните регистри на трите центъра по детска онкология в страната и е представително за пациентите с Н през изследвания период.

Разпределението на болните по пол, възраст и първична локализация на тумора е сходно с установеното при предишно изследване в СБАЛДОХЗ, София за периода 1970-1994 год.(2) При съпоставка с други серии (3,4,5) се установява еднакъв относителен дял на случаите под 1-годишна възраст, но по-висока честота на торакална локализация на тумора (21.6% срещу 10-15%), както и значително по-висок дял на пациентите в III кл. стадий (44.3% срещу 15-25%) в анализирания група. Честотата на ганглионевробластом е сходна със съобщаваната в литературата.

Терапевтичната стратегия е определяна главно в зависимост от възрастта при диагнозата и стадия на заболяването. Хистологичният вариант на тумора е отчетен при около 60% от болните (висок дял на туморите с непрецизирана хистологична характеристика). LDH и феритин в качеството на туморни маркери са използвани като допълнителен прогностичен критерий при 75% от болните.

Проведеният анализ показва, че факторите с най-висока прогностична стойност за пациентите от настоящата серия са клиничният стадий и хистологичният вариант на тумора. Възрастовият праг от 12 месеца при диагнозата не достига статистически значимост по отношение на преживяемостта вероятно поради високата леталитет от усложнения при децата в кърмаческа възраст. Множество изследвания открояват явна корелация между възрастта към момента на диагнозата и клиничната еволюция и цитогенетичната характеристика на Н.(6,7,8) При децата под 1 година туморът е най-често локализиран, има подчертана склонност към съзряване или апоптоза и се влияе добре от терапевтични режими с ниска интензивност. Цитогенетичните промени в тези случаи се проявяват типично с бройни хромозомни аномалии (хипердиплоидия), настъпващи в процеса на митоза на първичните невробласти. Обратно, при по-големите деца доминират агресивни тумори с неблагоприятна прогноза, за които са свойствени сегментни хромозомни аберации (амплификация на N-тус, 11q-, 1p-, 17q+) и псевдодиплоидия. Съвременно проучване в рамките на Children's Oncology Group доказва, че възрастовия праг може да бъде увеличен от 12 на 18 месеца при стратифициране на пациентите според риска (9), което е възприето и в новата INRG класификационна система. Анализът в нашата серия потвърждава ниската честота на абдоминална локализация и отсъствието на авансирало заболяване при децата под 1 година, докато при пациентите между 1 и 9 години преобладават абдоминални Н в напреднал стадий и с неблагоприятно развитие. В изследваната група серумната LDH по-скоро диференцира болните с по-малък туморен обем от тези с авансирало заболяване, тъй като не допринася за стратифициране на пациентите в напреднал стадий.

Хирургичното лечение е основен момент в комплексната терапия на Н. Пълното отстраняване на локализиран тумор без амплификация на N-тус е ефикасен

и сам по себе си достатъчен терапевтичен метод. Тенденцията в тези случаи е към намаляване интензивността на лечението (съответно неговата токсичност и късни последици) чрез редуциране или отмяна на следоперативната химиотерапия.(10,11) Все пак, за малка субпопулация пациенти с радикално отстранен локализиран, неамплифициращ N-тумор Н съществува висок риск от рецидиви. Поради това, понастоящем е в ход уточняване на прогностичното значение на допълнителни биологични фактори с цел прецизиране на индикациите за адювантна химиотерапия.(12) В случаите, при които тоталната екзереза е свързана с риск от хирургични усложнения, е показана предоперативна химиотерапия за предварителна редукция на туморния обем. В нашата серия 13/23 болни в I и II стадий имат радикална оперативна интервенция при диагнозата и още в във II стадий имат радикална хирургия след проведена химиотерапия. Идентифицирането сред тях на туморите без неблагоприятни биологични детерминанти би селектирало една значителна група деца с добра прогноза, за която следоперативната химиотерапия би била ненужна.

Стремежът към тотална екзереза в случаите на Н с метастатична дисеминация е обект на противоречиви становища.(13-16) Нагледяват фактите в подкрепа на радикалното хирургично лечение, но самостоятелният му прогностичен ефект трудно може да бъде ограничен от този на съвременната интензивна химиотерапия. Обемът на оперативната интервенция при пациентите от нашата серия е в пряка зависимост от клиничния стадий и корелира сигнификантно със свободната от заболяване и общата преживяемост на цялата кохорта. Интерпретацията на значението на радикалната хирургия при случаите с Н в III и особено в IV стадий е затруднена поради малкия брой болни и вариантите на проведената пред- и следоперативна химиотерапия. Все пак, дълготрайна преживяемост при децата в IV стадий е регистрирана единствено в случаите, при които е приложена интензифицирана полихимиотерапия и е постигнато тотално отстраняване на тумора.

Видът, режимът и продължителността на цитостатичното лечение при пациентите от настоящата серия показват значителни вариации. Явна е тенденцията към използване на по-интензивни протоколи при болните с неблагоприятна клинична характеристика. Интензифицираните конвенционални полихимиотерапевтични режими, приложени в неоадювантен и/или адювантен режим отлагат настъпването на рецидивите и леталния изход при болните с авансирал тумор в анализирания кохорта, но не показват очакваното преимущество по отношение на общата преживяемост. Това може да бъде обяснено отчасти с повишената токсичност, наблюдавана при този тип лечение, но по-скоро отразява ограничената ефективност на конвенционалната химиотерапия в случаите на Н с висок риск.

Анализът на постигнатите терапевтични резултати и съоставянето им с данните в литературата, показват, че е невъзможно пациентите да бъдат коректно стратифицирани според риска без използване на прогностични фактори, свързани с биологията на тумора.

Дълготрайната преживяемост при децата с Н под 1-годишна възраст бележи възход от около 40% в периода на утвърждаване на комплексното противотуморно

лечение до близо 90% в съвременните серии.(9,17,18) Основният и най-мошен прогностичен фактор в тази възрастова група е амплификацията на N-тумор, която определя индикациите за терапевтична интензификация.(19,20) Приложеното комплексно конвенционално лечение е ефективно в 65% от случаите в анализирания серия, но не постига дълготрайна преживяемост при трима (15%) от болните: при един от тях е налице прогресия, а при останалите двама - ранен рецидив. Уточняването на N-тумор статуса на тумора към момента на диагнозата би селектирало пациентите с неблагоприятна прогноза и би аргументирало ранна доза-ескалираща терапия. Високата (20%) честота на летален изход вследствие усложнения при децата в кърмаческа възраст в нашата група налага прецизиране на индикациите и вида на химиотерапията, както и оптимизиране на реанимационното и поддържащо лечение.

Прави впечатление, че делът на пациентите в III клиничен стадий в изследваната група (44.3%) е значително по-висок от съобщавания в литературата. Той остава непроменен (43.4%) и ако се вземат под внимание само децата над 1-годишна възраст. При това терапевтичните резултати при тези болни се различават съществено от докладваните за други центрове.(4,5) При конвенционална терапия 3-годишната преживяемост е около 60% в случаите с неясен N-тумор статус и достига 80% при селектирани болни с неамплифициран N-тумор. Анализът при болните в III и IV стадий в нашата серия показва изравняване както на свободната от заболяване, така и на общата преживяемост след четвъртата година за тези две групи пациенти. Отсрочените във времето, но съпоставими по честота неблагоприятни събития, свързани с болестта, както и по-голямата средна възраст на децата в III стадий (43.5 мес.), вероятно очертават клиничната еволюция на специфични субтипове на агресивен невробластом, което акцентира върху прогностичното значение на биологията на тумора в случаите с авансирало локо-регионално заболяване. От друга страна обаче, под въпрос може да бъде поставена прецизността на стадирването при болните в III стадий в анализирания кохорта. Прегледът на първоначалните диагностични процедури при тази група пациенти показва, че костно-мозъчна аспирационна биопсия е документирана едва в 38.4%, трепанобиопсия - в 12.8%, а целотелесна сцинтиграфия - в 10.2%. Може следователно да се допусне, че част от болните, класирани в III стадий са всъщност пациенти с окултна дисеминация, които проявяват свойствената за метастатичната болест клинична еволюция. В този смисъл стандартизиране и унифициране на стадиративните процедури чрез единен протокол е наложително.

Повечето от двадесет и тримата пациенти в IV стадий се представят с неблагоприятни клинични характеристики към момента на диагнозата: възраст над 1 година (95.6%), абдоминална локализация на първичния тумор (86.9%), инициални остео-медуларни метастази (65.2%). Две-годишната и пет-годишната обща преживяемост в тази група са съответно 23.8% и 18.5%, и са сходни с преживяемостта на пациентите с Н с конвенционално лечение в някои групи серии.(21) Съвременните протоколи класират децата над 1 година с метастатичен Н в групата на високия риск и предвиждат интензифицирана индукционна програма, систематично приложение на високодозов консолида-

ционен режим и последваща диференцираща терапия. В резултат е постигнато значително подобрене в дълготрайната (до 40%) и свободната от заболяване преживяемост (около 30%) (22,23), както и излекуване на част от болните. Установена е корелация между интензивността на индукционната химиотерапия, клиничния отговор и общата преживяемост, а степента на ранната клинична (по отношение на първичния тумор) и молекулярна (преценена въз основа на медуларните метастази) ремисия е независим прогностичен фактор в най-новите изследвания. (24,25) Относително по-високата прогнозирана 5-годишна преживяемост на пациентите в IV стадий от нашата серия в сравнение с историческите контроли би могла да се обясни с по-краткия период на проследяване, но и с тенденцията към въвеждане на интензифицирана химиотерапия и миелоаблативни режими при тези болни. Все пак, тя е все още далеч от резултатите, постигнати чрез доза-ескалираща терапия.

Петгодишните свободна от заболяване и обща преживяемост за цялата група пациенти с Н от нашата серия са 37% и 38.6%. Графиките на преживяемостта показват ранно настъпване на неблагоприятните събития и достигане на плато около 30. месец от момента на диагнозата. При съоставяне с данните, предоставени от ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System - колективна база-данни, обработваща информация от онкологичните регистри на 80 центъра по детска он-

кология в 35 европейски държави), тези резултати са идентични с докладваната 5-годишна преживяемост за общо 849 деца с Н на възраст 0-14 години, без оглед на стадия, лекувани с конвенционална химиотерапия през периода 1978-1982 година. Според резултати от същата система, след въвеждането на интензифицирана риск-адаптирана терапия, 5-годишната преживяемост показва реално и прогресивно подобрене и достига 66% за сборна група от 1458 пациенти, лекувани през периода 1993-1997 година (26).

Планирането на терапевтичната стратегия при пациенти с Н не е възможно без детайлно познаване на биологията на тумора. Нашите резултати показват, че поведението, ориентирано върху клинични предиктори на прогнозата е ефикасно при част от пациентите с локализиран невробластом, но не осигурява достатъчен критерий за стратифициране според риска при други групи болни, особено при децата под 1-годишна възраст и при тези в III клиничен стадий. В допълнение, без доза-ескалиращи химиотерапевтични режими не могат да бъдат достигнати съвременните срокове на дълготрайна преживяемост при пациентите с метастатична болест и при тези с неблагоприятна биологична характеристика. Това налага въвеждане в нашите центрове на единни протоколи за лечение на Н, при които стратификацията и терапията на болните да бъдат съобразени със съвременните прогностични критерии и терапевтични концепции.

Литература

1. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27:289-297.
2. Христозова И. Злокачествени тумори в детската възраст - прогностични фактори и лечебни резултати. Дисертационен труд. С. 2005.
3. Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group „Survey“ 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000; 36:901-908.
4. Aydin GB, Kutluk MT, Yalçin B, et al. Neuroblastoma in Turkish children. Experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:471-480.
5. Tan C, Sabai SM, Tin AS, et al. Neuroblastoma: experience from National University Health System, Singapore (1987-2008). *Singapore Med J* 2012; 53(1):19-25.
6. Brodeur GM. Molecular pathology of human neuroblastoma. *Sem Diagn Pathol* 1994; 11:118-125.
7. Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19:3080-3090.
8. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 362:2202-2211.
9. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6459-6465.
10. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group Study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30:1842-1848.
11. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363:1313-1323.
12. LNESG II study. Guidelines for the treatment of patients with localized resectable neuroblastoma and analysis of prognostic factors. 2004.
13. Simon T, Hgberle B, Berthold F, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol* 2013; 31:752-758.
14. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease. The St Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2005; 104:2837-2846.

15. Sultan I, Ghandour K, Al-Jumaily U, et al. Local control of the primary tumor in metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2009; 45:1728-1732.
16. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39:412-417.
17. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):449-455.
18. Schroeder H, Wachter J, Larsson H, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981-2000: a population-based study. *Br J Cancer* 2009; 100:853-857.
19. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French Society of Pediatric Oncology. *Br J Cancer* 2000; 83:973-979.
20. Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma experience. *J Clin Oncol* 2009; 27:1014-1019.
21. Olgun N, Kansoy S, Aksoylar S, et al. Experience of the Izmir Pediatric Oncology Group on Neuroblastoma: IPOG-NBL-92 Protocol. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:211-218.
22. Seif AE, Naranjo A, Baker DL, et al. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant*. 2013; Jan 21
23. Granger M, Grupp SA, Kletzel M, et al. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:902-907.
24. Yoo SY, Kim JS, Sung KW, et al. The degree of tumor volume reduction during the early phase of induction chemotherapy is an independent prognostic factor in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2013; 119(3):656-664.
25. Stutterheim J, Zappeij-Kannegieter L, Versteeg R, et al. The prognostic value of fast molecular response of marrow disease in patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2011; 47:1193-1202.
26. Spix C, Pastore G, Sankila R, et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2081-2091.