

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н. Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИХАЙЛОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

Результаты риск-адаптированной терапии
нейробластомы у детей

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертационная работа на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Кулева С. А.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Актуальность исследования	4
Степень разработанности темы	5
Цель исследования	6
Задачи исследования	6
Научная новизна	7
Теоретическая и практическая значимость работы	7
Методология и методы исследования	8
Положения, выносимые на защиту	8
Степень достоверности результатов	9
Апробация исследования	9
Внедрение результатов в практическую деятельность	10
Личный вклад автора	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	11
Структура и объём диссертации	11
Глава 1. Обзор литературы	12
Глава 2. Материалы и методы	46
2.1. Общая характеристика материала	48
2.2. Стратификация на группы риска	48
2.3. Критерии включения пациентов в исследование	52
2.4. Критерии исключения объектов из исследования	52
2.5. Характеристика пациентов, включенных в исследование	54
2.6. Инициальное обследование пациентов	57
2.7. Лечебная программа	58
2.8. Оценка результатов лечения	72
2.9. Статистические методы обработки материала	72
2.9.1. Описательная статистика	72
2.9.2. Анализ выживаемости	73
Глава 3. Результаты собственного исследования	75
3.1. Отдаленные результаты лечения нейробластомы	75
3.2. Группа низкого риска рецидива/прогрессирования (группа наблюдения)	76

3.2.1. Общая характеристика пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска рецидива/прогрессирования	76
3.2.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска рецидива/прогрессирования	78
3.2.3. Отдаленные результаты лечения пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования	79
3.3. Группа среднего риска рецидива/прогрессирования	81
3.3.1. Общая характеристика пациентов, первично стратифицированных в группу среднего риска рецидива/прогрессирования	81
3.3.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу среднего риска рецидива/прогрессирования	84
3.3.3. Отдаленные результаты лечения пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования	86
3.4. Группа высокого риска рецидива/прогрессирования	88
3.4.1. Общая характеристика пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования	88
3.4.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования	91
3.4.3. Отдаленные результаты терапии пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования	93
3.4.4. Этап консолидации ремиссии: высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	94
3.4.5. Этап консолидации ремиссии: толерабельность тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	100
3.4.6. Этап постконсолидации ремиссии: эффективность пассивной иммунотерапии	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	138
СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

Введение

Актуальность исследования

Нейробластома (НБ) — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального этапов развития ребенка из стволовых клеток нервного гребня. Это самая частая экстракраниальная солидная опухоль, которая в структуре всей злокачественной патологии составляет 8%. Исключительными чертами нейrogenных опухолей являются как способность к спонтанной регрессии образования (обычно у детей в возрасте до 18 месяцев) или к созреванию (дифференцировке) в доброкачественный вариант — ганглионеврому, индуцированному лечением, так и агрессивный неуправляемый рост, и бурное метастазирование [1].

Биологическое поведение и клиническая разнородность уникального заболевания «нейробластома» делают его лечение крайне сложной задачей. Приблизительно половина пациентов с определенным вариантом течения процесса излечиваются практически в 100% случаев с использованием деэскалированной терапии. Оставшаяся половина, к сожалению, имеет неблагоприятный прогноз; показатели выживаемости этой группы едва достигают 50% даже при интенсификации программы и использовании дополнительных опций иммунного и таргетного лечения. Современная система стратификации пациентов на группы риска учитывает помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность процесса), также гистологические (классификация INPC-Shimada system ([I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification), количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные аберрации, статус гена MYCN, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты, плоидность [7, 8]. В группу с благоприятным прогнозом включаются дети в возрасте младше 1,5 лет, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена MYCN и сегментарных аберраций, с полисомией клеток. Среди промежуточных факторов прогноза у детей старше

1,5 лет можно выделить наличие локализованной опухоли с поражением лимфатических узлов, у детей младше 1,5 лет — метастатическое поражение костей и костного мозга, отсутствие амплификации MYCN и сегментарных хромосомных aberrаций. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1,5 лет, метастатическое поражение костей и костного мозга, наличие сегментарных хромосомных aberrаций (делеция субтеломерной области (del 11p36), делеция короткого плеча хромосомы 11 (del 11q), увеличение короткого плеча хромосомы 17 (17q+), амплификация MYCN), недифференцированный вариант нейробластомы по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс. В группе низкого риска рецидива/прогрессирования можно ограничиться только наблюдением, тогда как в группе высокого риска используются максимальные интенсивные мультимодальные программы.

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В дополнение к текущей терапии нейробластомы группы высокого риска в настоящее время изучается ряд стратегий, в которых проводится клиническая оценка на более 500 исследованиях, представленных на портале www.clinicaltrials.gov, среди которых около 50 исследований посвящено разработке иммунотерапии у детей. Однако, даже несмотря на такие колоссальные дополнения к лечению нейробластомы группы высокого риска рецидива/прогрессирования, долгосрочная выживаемость детей раннего возраста удручает и требует новых и улучшенных терапевтических схем. За последнее десятилетие лечение больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования эволюционировало с включением для лечения минимального остаточного заболевания биологической терапии.

Степень разработанности темы. В исследовании LMCE2, проведенном во Французском национальном институте здравоохранения, впервые

сообщено о безопасности и толерабельности двойной высокодозной полихимиотерапии с аутоТГСК [66]. В качестве первой консолидации были использованы тенипозид, кармустин и цисплатин (или карбоплатин), в качестве второй — винкристин, мелфалан и тотальное облучение тела (TOT). К сожалению, в данный пилотный проект были включены пациенты с рефрактерным течением заболевания; показатели 2- и 5-летней выживаемости составили 36% и 32% соответственно. В этой работе акцент сделан на обсуждении вопросов необходимости использования двойной трансплантации у пациентов с поздним ответом на индукционную терапию, аддитивной токсичности тандемного режима с возможностью применения в схемах кондиционирования менее токсичных препаратов.

Несмотря на опубликованные данные, остается ряд спорных вопросов, касающихся возможности и необходимости применения двухзвеньевой ВДПХТ с аутоТГСК у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, использования в консолидационных режимах препаратов с сохраненной способностью к миелоаблативности, но с меньшей суммацией токсического эффекта, а также влияния иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами на показатели выживаемости пациентов.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала ретро — и проспективная оценка риск-адаптированной терапии у детей с нейробластомой, а также модификация лечения с интенсификацией консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования.

Задачи исследования

1. Провести анализ отдаленных результатов лечения пациентов с нейробластомой, первично стратифицированных в группы низкого, промежуточного и высокого риска рецидива/прогрессирования.
2. Оценить исходы в терапевтических группах с и без применения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических

стволовых клеток у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования.

3. Проанализировать эффективность лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования с и без использования пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.
4. Оценить безопасность интенсификации консолидации и постконсолидации у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с нейробластомой с применением интенсивных режимов консолидации и постконсолидации ремиссии.

У пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования в режиме консолидации ремиссии разработаны варианты тандемной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве постконсолидации у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования использованы антиGD2 моноклональные антитела. Доказана воспроизводимость и толерабельность их применения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствование терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования путем добавления на этапе консолидации ремиссии тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови и на этапе постконсолидации моноклональных антител в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой позволяет повысить показатели общей выживаемости с 30 до 80%.

В настоящей работе доказана воспроизводимость, переносимость методов лечения, применяемых у детей с нейробластомой; изучены непосредственные и отдаленные результаты применения тандемной ВДПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и последующим усилением постконсолидации с добавлением антиGD2 моноклональных антител.

Полученный материал может служить основой для создания методических рекомендаций, учебно-методических пособий.

Результаты работы используются в практической деятельности детского онкологического отделения и внедрены в лекционный цикл учебного процесса отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включала несколько этапов: определение цели и задач, обзор литературных данных по изучаемой проблеме и разработку плана научной работы. Исследованием были охвачены данные о 80 пациентах. Основным этапом работы заключался в статистической обработке данных с оценкой информации и созданием блобограмм модели «причина — следствие». «Следствием» в данной работе являлась зависимая переменная «выживаемость».

Дополнительно в данном исследовании были использованы общенаучные методы, включающие логико-интуитивный анализ, индуктивные и дедуктивные методы, а также принципы объективизма, наблюдаемости и соответствия.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование принципов риск-адаптированной терапии пациентов с нейробластомой позволяет оптимизировать программу лечения с ее деэскалацией в группе низкого риска рецидива/прогрессирования и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования.

2. Усовершенствование методов сопроводительной терапии, приведшее к улучшению непосредственных результатов со снижением посттрансплантационной смертности, дает возможность рассматривать использование совокупного эффекта тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом в режимах кондиционирования могут быть применены менее токсичные цитостатические препараты.
3. Добавление в постконсолидацию ремиссии к дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональных антител позволяет добиться синергизма противоопухолевого эффекта на минимальную остаточную опухоль.

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование включает информацию о 80 пациентах детского возраста с нейробластомой. Доказательная база и рекомендации основаны на использовании современных методов статистического анализа, использованных в научной работе. Данные о каждом пациенте были внесены в базу данных Microsoft Excel, что позволило упорядочить и систематизировать информацию, а также выполнять необходимые редактирования и фильтрацию. С помощью программ Microsoft Excel и Statistica, версия 10 были созданы графики, таблицы, диаграммы и выполнены все необходимые расчеты.

Апробация исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Ежегодной конференции с международным участием V Школе по диагностике и лечению эмбриональных опухолей и I Школе по детской онкохирургии (1 – 3 октября 2020 года, г. Москва), Российском конгрессе «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» (27 – 29 мая 2021 года, г. Москва), VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (7 – 8 октября 2021 года, г. Астрахань), II

Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации (25 — 27 ноября 2021 года, г. Москва), Конференц — марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидной подготовки к здоровому материнству и детству» (10 — 12 февраля 2022 года, г. Санкт – Петербург), V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии FOR LIFE (20 — 22 сентября 2022 года, г. Москва), II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» (16 — 18 февраля 2023 года, г. Санкт-Петербург), XI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (7 — 8 апреля 2023 года, г. Москва).

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи, напечатанные в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 8 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

Внедрение результатов в практическую деятельность

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Значимость результатов диссертационной работы подтверждена актами о внедрении результатов научного исследования в образовательную программу отдела учебно-методической работы (акт о внедрении 20.10.2023) и в практику детского онкологического отделения вышеуказанного центра (акт о внедрении 20.10.2023).

Личный вклад автора

Автор активно участвовал в лечении всех пациентов, страдающих нейробластомой. Он провел обзор мировой и отечественной литературы на тему диссертационного исследования, создал базу данных, провел обработку и интерпретацию полученных результатов, а также предложил практические

рекомендации. Автор полностью ответственен за сбор информации, на 80% занимался математико-статистической обработкой данных и на 100% провел обобщение и анализ материала. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно — практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапии (медицинские науки), пункту 6. Согласно формуле специальности, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы и список литературы. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 61 рисунком. В список литературы включены 5 отечественных и 77 зарубежные публикации.

Глава 1. Обзор литературы

Нейробластома – это наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. Частота встречаемости заболевания – около десяти человек на один миллион детского населения в год, что составляет приблизительно 8% в структуре всей педиатрической злокачественной патологии [1]. Примерно 37% НБ диагностируется у детей до 1 года и около 90% – у детей до 5 лет. Средний возраст пациентов на этапе диагностики составляет 19 – 22 месяцев [2, 3, 4]. В зависимости от расположения в 32% случаев первичный очаг НБ локализован в надпочечнике, в 28% – в паравертебральном забрюшинном пространстве, в 15% – в заднем средостении, в 5,6% – в тазовой области и в 2% – на шее [3 – 6]. В 17% случаев НБ обнаруживается с неопределенной первичной локализацией и уже с отдаленными метастазами.

Как правило, нейробластома метастазирует чаще в такие зоны, как костный мозг, кости скелета и лимфатические узлы. В редких случаях опухолью поражаются печень, кожа и, как исключение, сайты образования могут быть обнаружены в головном мозге [1].

Особенностью НБ, возникающей у детей младшего возраста (до 1 года), является способность к спонтанному созреванию/реверсии в доброкачественную опухоль (ганглионеврому) [8]. Описаны случаи обнаружения нейрогенной опухоли у младенцев в результате аутопсии при смерти от неопухолевых заболеваний, что подчеркивает возможный доброкачественный потенциал [9]. У больных с 4S стадией также отмечен феномен спонтанного созревания, однако, необходимыми условиями последнего являются триплоидия ДНК, отсутствие амплификации NMYC и делеции 1p36 [10, 11].

В рамках исследований Детской онкологической группы по изучению опухолей у детей (COG – Children's Oncology Group) была отмечена спонтанная регрессия нейробластомы у 67 из 83 пациентов младше 6 месяцев [4, 13].

За последние три десятилетия достигнуты несомненные успехи в лечении детей с НБ, но, к сожалению, до сих пор остаются нерешенные задачи, которые в особенности затрагивают терапию пациентов старше одного года и с наличием отдаленных метастазов [14, 15].

Улучшение способов своевременной диагностики и лечения нейробластомы у детей до сегодняшнего дня остается одной из главных проблем современной детской онкологии [16].

До недавнего времени 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов, включенных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, составляла всего около 20%, а 11-летняя не превышала 15% [4, 17]. За последние 30 лет ОВ пациентов с НБ возросла на 20 процентов, однако данный рост достигнут, в основном, за счет пациентов, первично стратифицированных в группы низкого и среднего риска рецидива/прогрессирования [18, 19]. Пациенты группы высокого риска, составляющие 50–60% от общей когорты, к сожалению, по-прежнему характеризуются высоким риском прогрессирования и рецидива заболевания. Согласно международной классификации групп риска нейробластомы ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup — INRG) средний безрецидивный интервал в этой группе составляет 13,2 мес, 73% пациентов находятся в возрасте старше 18 мес [4, 20].

Гистологическая классификация нейробластомы INPC — Shimada ([I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification — Международная морфологическая классификация нейробластомы) основана на степени зрелости (дифференцировки) опухолевой ткани и выделяет 4 категории (от недифференцированных до зрелых форм) [21]:

- 1) нейробластома, бедная шванновской стромой:
 - недифференцированная (нейробласты, отсутствие зрелых ганглиозных клеток) (рис. 1);
 - низкодифференцированная (преимущественно нейробласты, <5% созревающих или зрелых ганглиозных клеток) (рис. 2, 3);

- дифференцированная ($> 5\%$ созревающих или зрелых ганглиозных клеток) (рис. 4);
- 2) нодулярная ганглионейробластома (созревающие или зрелые ганглиозные клетки, один участок остаточных нейробластов, богата шванновской стромой);
- 3) ганглионейробластома (созревающие или зрелые ганглиозных клеток; ограниченные участки остаточных нейробластов, смешанные с ганглиозными клетками (изолированные участки нейробластов отсутствуют); богата шванновской стромой (рис. 5) [22];
- 4) ганглионеврома:
 - созревающая (созревающие или зрелые ганглиозные клетки; отсутствуют остаточные нейробласты);
 - зрелая (зрелые ганглиозные клетки; отсутствуют остаточные нейробласты) (рис. 6) [22].

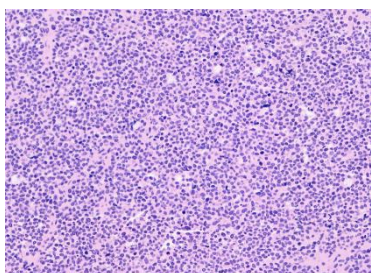


Рисунок 1.
Недифференцированная
нейробластома

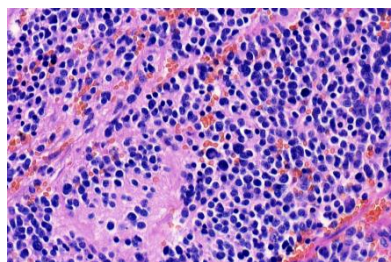


Рисунок 2.
Низкодифференцированная
нейробластома, группа
неблагоприятного прогноза

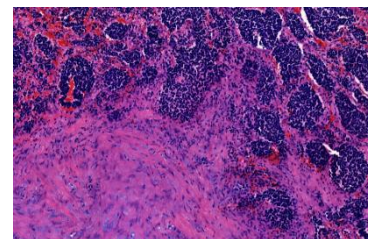


Рисунок 3.
Низкодифференцированная
нейробластома, группа
благоприятного прогноза

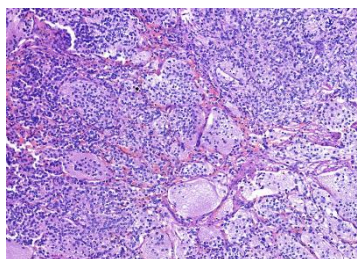


Рисунок 4.
Дифференцирующаяся
нейробластома, бедная
шванновской стромой

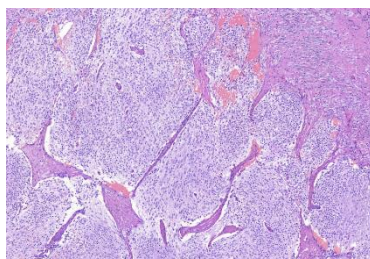


Рисунок 5.
Дифференцирующаяся
нейробластома, бедная
шванновской стромой
после неoadьювантной
терапии

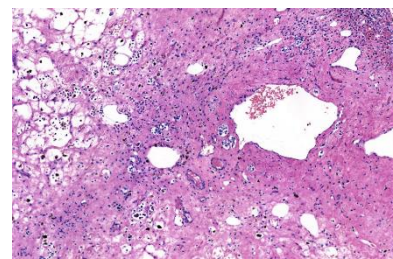
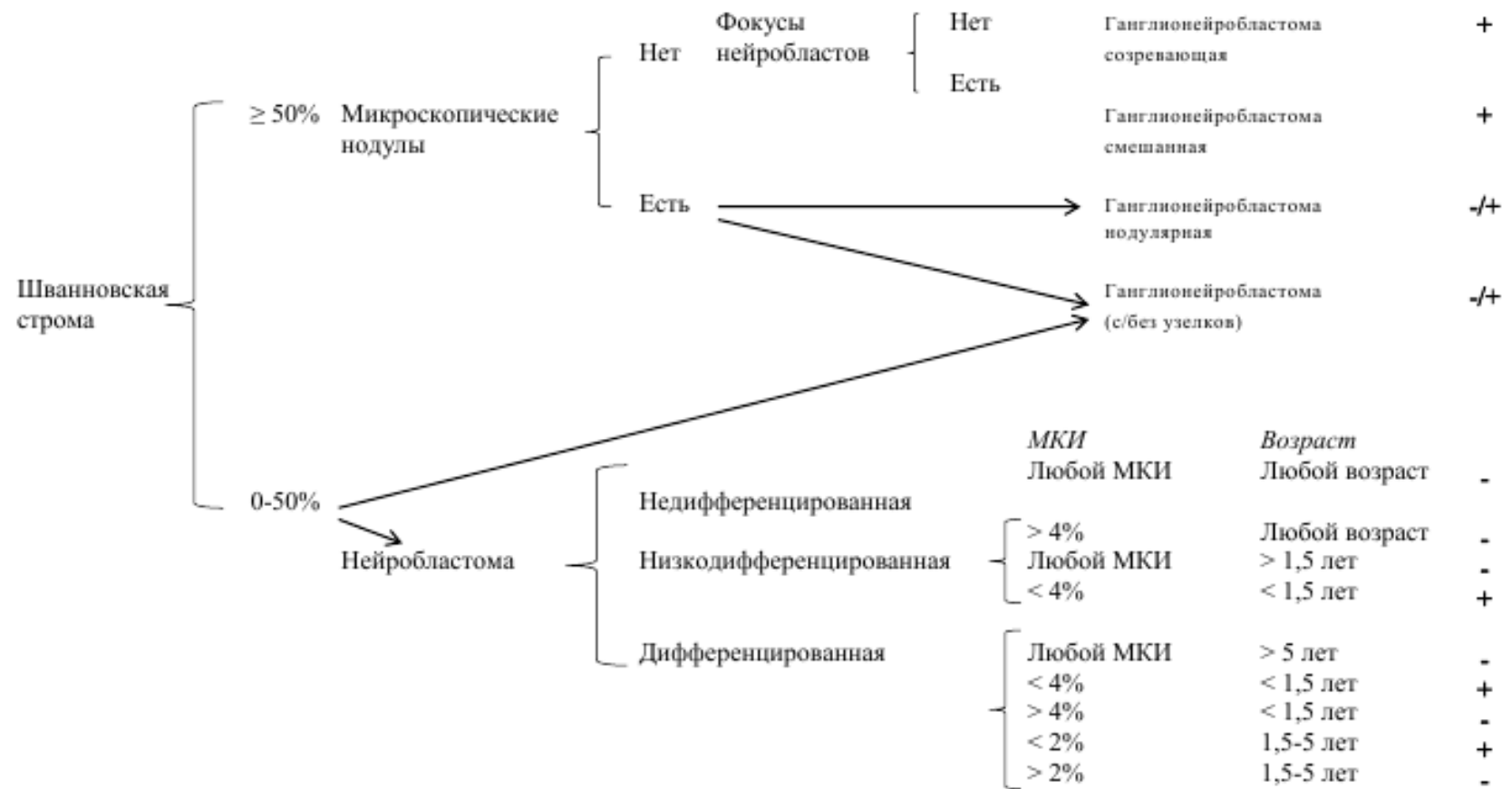


Рисунок 6.
Низкодифференцированная
нейробластома с
выраженным лечебным
патоморфозом, 10%
жизнеспособных клеток

Образования, которые богаты стромой, смешанные и хорошо дифференцированные относятся к благоприятной гистологической группе, а опухоли с нодулярным преобладанием, недифференцированным типом с повышенным митоз — кариорексис индексом имеют неблагоприятный гистологический вариант (рис. 7) [23].



Примечание: МКИ — митоз — кариорексис индекс, «+» - благоприятная гистологическая группы, «-» — неблагоприятная гистологическая группа

Рисунок 7. INPC — Shimada классификация

В течение многих лет стадирование пациентов с нейробластомой проводилось в соответствии с Международной системой стадирования нейробластомы при ее диагностировании и во время лечения ([I]nternational [N]euroblastoma [S]taging [S]ystem – INSS). Выделяет 4 стадии заболевания (табл. 1) [4, 24].

В практическую медицину в 2009 году была введена новая предоперационная Международная система стадирования групп риска нейробластомы ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem – INRGSS) (табл. 2). Эта система стала объединенной с классификацией, которая основана на радиологических факторах – IDRF ([I]mage [D]efined [R]isk [F]actors – факторы риска при визуализации) (табл. 3) [25].

Таблица 1. Стадирование нейробластомы по системе INSS [25]







Стадия	Распространенность опухолевого процесса	Схема
I	Локализованная опухоль с возможностью полного удаления) с или без микроскопических резидуальных очагов опухоли; в лимфатических узлах той же стороны при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются; лимфатические узлы, прилежащие к первичной опухоли и удаленные вместе с нею могут содержать опухолевые клетки).	
IIА	Локализованная опухоль, микроскопически полностью не удаляемая; в лимфатических узлах той же зоны, не примыкающих к опухоли, при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются.	
IIВ	Локализованная опухоль с возможностью макроскопически полного или частичного удаления; в лимфатических узлах той же стороны, не примыкающей к опухоли, определяются опухолевые клетки. Лимфатические узлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток.	
III	Неудаляемая односторонняя опухоль, инфильтративно распространяющаяся за среднюю линию, с или без поражения регионарных лимфатических узлов; локализованная односторонняя опухоль с поражением регионарных лимфатических узлов противоположной стороны; опухоль с двусторонним распространением по отношению к средней линии с инфильтративным ростом (удаляемая) или распространяющаяся по лимфатическим узлам.	
IV	Любая первичная опухоль с поражением отдаленных лимфатических узлов, костей скелета, костного мозга, печени, кожи и/или других органов (за исключением органов возраста, обозначенных в стадии IVS).	
IVS (только у детей до 1 года)	Любая первичная опухоль (как при стадиях I, IIА, IIВ) с диссеминацией в кожу, печень и/или костный мозг (при наличии не более 10% опухолевых клеток).	

Таблица 2. Стадирование нейробластомы по системе INRGSS [25]

Стадия	Распространенность
L1	Локализованные опухоли, не затрагивающие жизненно важных структур, ограниченные в пределах одного отдела (шея, грудь, живот, таз)
L2	Локорегиональные опухоли с вовлечением одного или нескольких радиографических факторов риска (шея, шейно-грудной переход, грудная клетка, торакоабдоминальная область, брюшная полость/таз, распространение в спинномозговой канал, инфильтрация окружающих органов/структур)
M	Наличие отдаленных метастазов (исключая стадию MS)
MS	Метастатическая болезнь у пациентов младше 18 мес с метастазами в кожу, печень и/или костный мозг

Данную классификацию в полном ее варианте можно предложить в виде таблицы 4.

Таблица 3. Радиологические факторы риска (по данным КТ и МРТ) у пациентов с нейробластомой [25]

Локализация	Характеристика
Гомолатеральная опухоль, распространяющаяся на 2 области тела	Шея - грудная клетка, грудная клетка - брюшная полость, брюшная полость - таз
Шея	Опухоль, включающая в себя сонные артерии и/или позвоночные артерии и/или внутреннюю яремную вену; распространяющаяся на основание черепа; сдавливающая трахею
Шейно – грудной переход	Опухоль, включающая в себя плечевое сплетение подключичные сосуды и/или позвоночные и/или сонные артерии; сдавливающая трахею
Грудная клетки	Опухоль, включающая в себя аорту и/или крупные сосудистые стволы; сдавливающая трахею и/или главные бронхи расположенная в средостении, инфильтрирующая реберно-позвоночные переход на уровне Th9 и Th12.
Торакоабдоминальная	Опухоль, включающая в себя аорту и/или нижнюю полую вену
Брюшная полость, таз	Опухоль, инфильтрирующая воротную вену и/или гепатодуоденальную связку; включающая в себя ветви верхней брыжеечной артерии корня брыжейки; чревный ствол и/или ствол верхней брыжеечной артерии; инфильтрирующая одну или обе почечных ножки; аорту и/или нижнюю полую вену; подвздошные сосуды; Тазовая опухоль в области седалищной вырезки
Опухоль, с распространением в спинномозговой канал	распространение на более чем 1/3 спинномозгового канала в аксиальной проекции и/или не прослеживается лептоменингеальное пространство и/или сигнал от спинного мозга патологически измене
Инфильтрация в окружающие органы и структуры	перикард, диафрагма, почка, печень, панкрео – дуоденальная зона, брыжейка

Таблица 4. Классификация пациентов с нейробластомой по группам риска ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup Classification System, INRG) [25]

Стадия	Возраст (мес)	Морфология	Степень дифференцировки	MYCN	1p/11q	Плоидность	Группа риска	
L1/L2		Ганглионеврома, ганглионейробластома					Очень низкая	
L1		Любая, кроме ганглионевромы и ганглионейробластомы		-			Очень низкая	
				+			Высокая	
L2	< 18	Любая, кроме ганглионевромы и ганглионейробластомы			-	-	Низкая	
					+		Промежуточная	
	≥ 18	Ганглионейробластома нодулярная, нейробластома	Дифференцированная			-	-	Низкая
						+		Промежуточная
		Недифференцированная, низкодифференцированная			-		Промежуточная	
M	< 18					Гиперплоидия	Низкая	
	< 18					Диплоидия	Промежуточная	
	< 18				+		Высокая	
	≥ 18						Высокая	
MS	< 18				-	-	Очень низкая	
					+	+	Высокая	
					+		Высокая	

Японские исследователи в 2018 году изучали клиническую значимость амплификации MYCN. В работе были проанализированы данные о пациентах, у которых была диагностирована нейробластома группы высокого риска с амплификацией MYCN и без амплификации. Результаты ретроспективного анализа показали, что терапия детей с выявленной амплификацией MYCN требует наиболее агрессивного подхода, так как данный вариант имеет более высокую скорость прогрессирования во время индукционного лечения и худшую выживаемость после рецидива и прогрессирования [26, 27, 29, 30].

Около 40% пациентов с нейробластомой не имеют специфической клинической симптоматики на момент постановки диагноза. Данные немецкого исследования NB97 показали, что у 26% больных отмечается ухудшение общего состояния, 28% жалуются на болевой синдром, у 22% наблюдается лихорадка, у 11% пациентов потеря веса, у 5% детей диагноз ставится на основании наличия симптомов сдавления спинного мозга, у 4% – увеличенных лимфатических узлов, у 3% отмечаются жалобы на диарею, у 3% – синдром Горнера, у 2% выявляется гипертония и у 2% – атаксия [15, 28].

Превалирующей локализацией первичного очага у детей является забрюшинное пространство (надпочечники и паравертебральные забрюшинные ганглии), у 15% пациентов нейробластома локализуется в заднем средостении, у 6% опухоль возникает в области таза или шеи [31, 32].

Ранние стадии заболевания, как правило, не имеют характерной клинической картины, опухоль может быть обнаружена при плановом диспансерном обследовании [15, 16].

Клинические проявления заболевания, а также степень их выраженности зависят от расположения первичного очага, его взаимосвязи с окружающими органами и тканями, а также от наличия отдаленных

метастазов и их локализации. Так, у детей в возрасте до 2-х лет при забрюшинной локализации опухоли наблюдается увеличение размеров живота, потеря массы тела, лихорадка [33]. Внезапное кровоизлияние в опухоль может вызвать сильную боль в животе из-за растяжения капсулы опухоли. Опухоль забрюшинного пространства пальпируется через переднюю брюшную стенку в виде бугристого, плотного, не смещаемого узла, при массивном образовании возможна развитая сеть подкожных вен передней брюшной стенки, развернутые края грудной клетки. У детей старшего возраста заболевание может манифестировать увеличением размеров живота, затруднением мочеиспускания / актов дефекации, респираторными нарушениями, а также болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей [16, 33].

При локализации нейробластомы в шейно-грудном отделе симпатического отдела позвоночника у пациента возможно развитие синдрома Горнера, характеризующегося птозом, миозом и энофтальмом (рис. 8) [34].



Рисунок 8. Синдром Горнера: птоз, миоз, энофтальм

Другими изменениями в области глаз могут быть кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку, «синяки» на веках и под глазами. На поздней стадии заболевания возможен симптом «очков» вследствие метастатического поражения параорбитальной клетчатки (рис. 9) [15, 34].



Рисунок 9. Симптом «очков»

Поражение заднего средостения может стать причиной сухого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной клетки, частого срыгивания. При локализации опухоли в полости таза отмечают нарушения функций тазовых органов (периодическое недержание мочи, нарушение акта дефекации), отёки нижних конечностей [15, 16].

При распространении опухоли в позвоночный канал и сдавлении ею спинного мозга могут развиваться слабость в ногах, неустойчивость походки, параличи нижних конечностей, а также дисфункции органов малого таза (задержка или непроизвольное мочеиспускание, запоры) [15, 16].

Редко, примерно в 2–4% всех случаев, у детей встречается ассоциированный с нейробластомой церебеллярный синдром («опсоклонус – миоклонус» или энцефалопатия Кинсбурна), характеризующийся некоординированными, нерегулярными движениями туловища и конечностей, миоклонусом и хаотичными движениями глазных яблок [35].

Нейробластома метастазирует чаще всего в костный мозг, кости, в отдаленные лимфатические узлы, печень или кожу, редко – в головной мозг

или легкие. Признаки отдалённых метастазов можно обнаружить в виде экзофтальма, кровоизлияний в орбиты, опухолевых узлов на голове [36].

Одним из наиболее информативных специфических методов топической диагностики нейробластомы является сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), меченным I^{123} . МЙБГ по своей химической структуре сходен с катехоламинами в организме [37]. Это вещество концентрируется в тех опухолях, которые вырабатывают катехоламины. МЙБГ метят радиоактивным изотопом йода (например, I^{123}) в безопасной для жизни дозе, готовый препарат внутривенно вводят в кровоток. Накапливаясь в клетках опухоли, он дает излучение. Эти сигналы регистрирует специальная камера и переводит их в изображение. Таким образом, метод позволяет выявить не только первичную опухоль, но и наличие регионарных и отдаленных метастазов (рис. 10) [38].

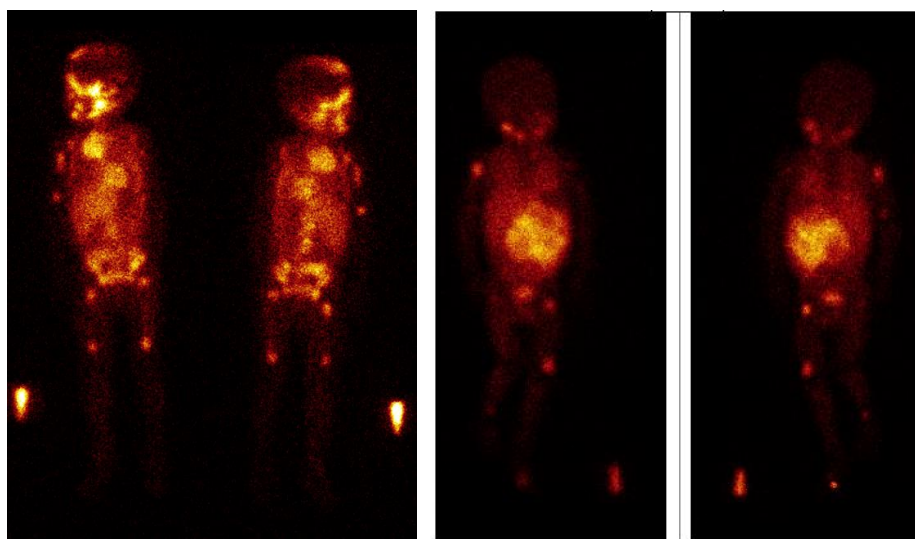


Рисунок 10. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), меченным 123 йодом (I^{123})

Интерпретация avidности МЙБГ выполняется с помощью полуколичественной оценки скелетных сегментов. Модифицированная шкала Кюри и Международное общество детской онкологии Европы (SIOPEN — [I]nternational [S]ociety of [P]aediatic [O]ncology [E]urope

[N]euroblastoma – Европейская группа по изучению нейробластомы) являются двумя наиболее часто используемыми системами [39]. В Северной Америке и в детских онкологических учреждениях результаты сканирования МЙБГ обрабатываются с использованием модифицированной шкалы Кюри. Этот показатель имеет прогностическое значение у пациентов с нейробластомой высокого риска [4, 40].

Шкала Кюри разработана для пациентов с НБ группы высокого риска на основе оценки накопления в РФП в 9 областях тела и содержит от 0 до 4 баллов (рис. 11) [40]. Каждому сегменту присваивается оценка 0–3 в зависимости от степени поражения заболеванием:

- заболевание не выявлено, сегменту присваивается оценка 0;
- имеется единственный очаг заболевания, сегменту присваивается оценка 1;
- при наличии двух или более очагов заболевания, но при поражении сегмента менее чем на 50%, ему присваивается оценка 2;
- поражено более 50% сегмента, ему присваивается оценка 3;
- максимальный балл равен 30.

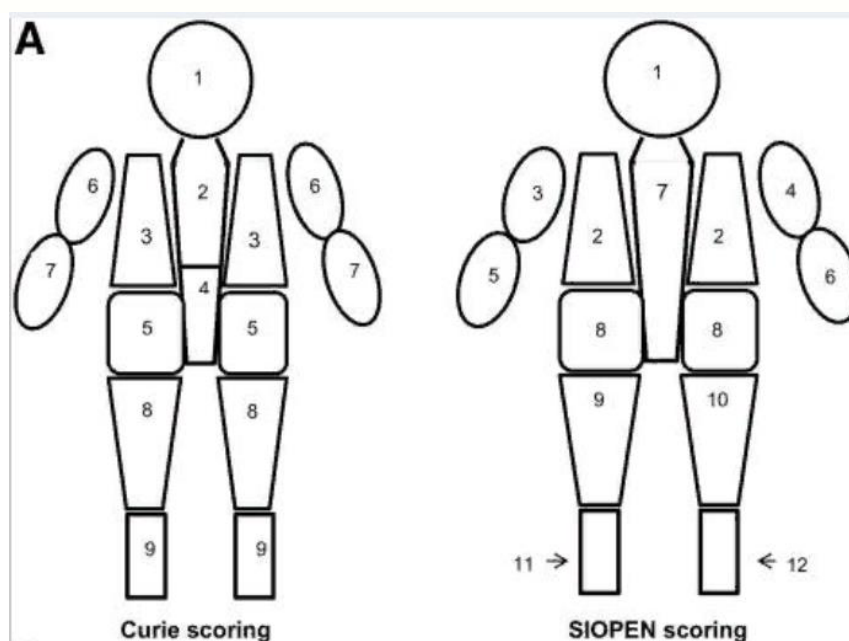


Рисунок 11. Анатомические области шкалы Кюри и шкалы SIOPEN

Для первичной диагностики нейробластомы является необходимым использовать инструментальные методы диагностики – компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оценки распространенности опухолевого процесса в спинномозговой канал и степени компрессии спинного мозга при НБ параспинальной локализации (в том числе типа "песочных часов") рекомендовано проведение МРТ с внутривенным контрастированием [28, 41, 42].

КТ позволяет получить множественные рентгеновские снимки, которые преобразуются с помощью компьютера в трехмерное изображение всего тела или его отдельной обследуемой части (рис. 12). Сканер КТ вращается вокруг тела человека, в одной части его кольца расположена испускающая рентгеновское излучение трубка, а напротив – система детекторов (принимающих датчиков). Излучение, проходя через тело пациента, в разной степени поглощается различными тканями, эти изменения фиксируются датчиками и после сложной обработки преобразуются в изображения исследуемого органа и части тела [41].

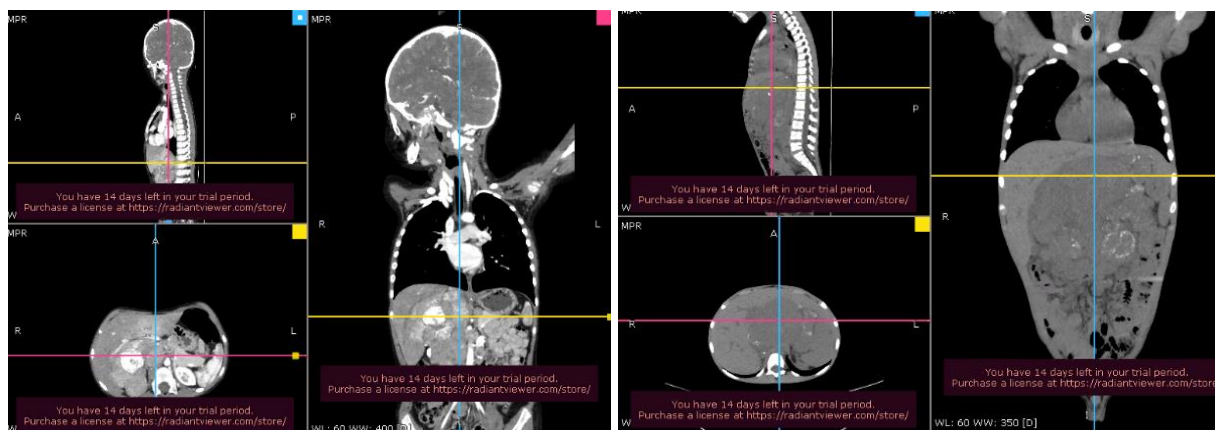


Рисунок 12. Компьютерная томография головы, органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием

Магнитно-резонансная томография – безопасный и высокоинформативный метод исследования, который позволяет не только

уточнить локализацию опухоли, точные размеры новообразования и соотношение его с окружающими тканями, но и выявить метастатические очаги (рис. 13) [42].

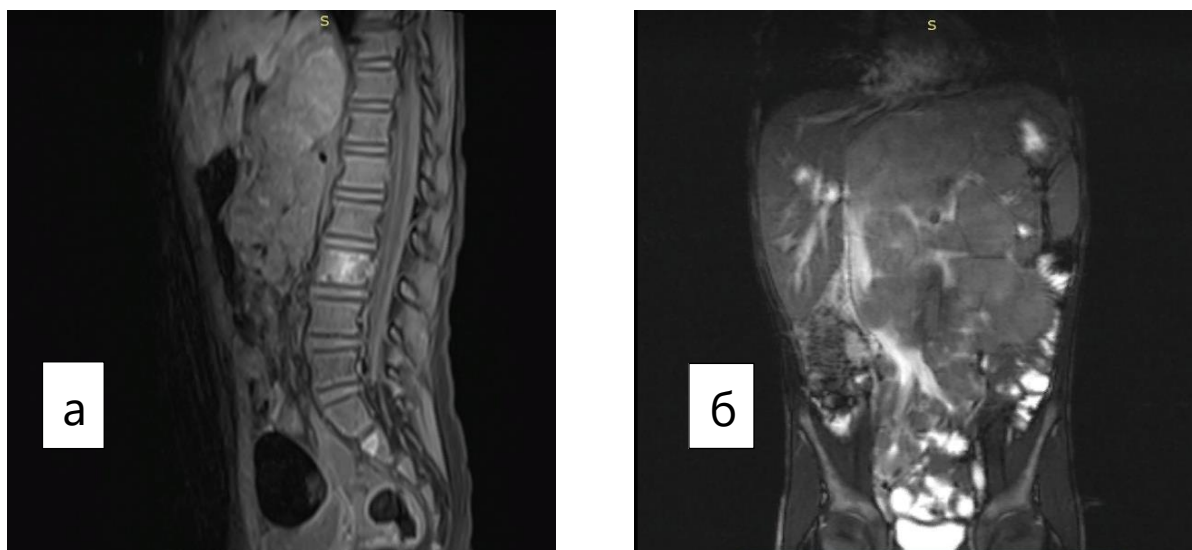


Рисунок 13. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием: а) МРТ поясничного отдела позвоночника – метастатическое поражение L2, S1 позвоночника; б) МРТ брюшного отдела – объемное опухолевое образование забрюшинного пространства

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – метод визуализации на основе использования высокочастотных звуковых волн для получения поперечных изображений тела с помощью датчика, который позволяет обнаружить образование, оценить его расположение по отношению к внутренним органам, выявить метастатическое поражение печени, лимфатических узлов [41, 43].

Остеосцинтиграфия или сцинтиграфия скелета – метод радионуклидной диагностики, который основан на внутривенном введении радиофармпрепарата для сканирования костей скелета. На рисунке 14 видно, что радиофармпрепарат накапливается участками, пораженными опухолевыми клетками в костях. Таким образом, данный метод исследования позволяет выявить возможные метастазы костей скелета [43].



Рисунок 14. Остеосцинтиграфия

Обязательным методом диагностики при первичном обследовании нейробластомы является исследование костного мозга. Выполняется трепан и аспирационная биопсия костного мозга подвздошных костей (4 точки). У пациентов с 1 стадией заболевания можно ограничиться только аспирационной пункцией костного мозга [44, 45, 46].

Для получения гистологического материала, оценки биологических и генетических маркеров проводится биопсия/оперативное лечение нейрогенной опухоли [4].

При обнаружении более 30 – 40% опухолевых клеток нейробластомы в костном мозге у пациентов с 3 – 4 стадией заболевания проведение генетических исследований возможно и без биопсии первичного образования. [4]. Также возможно воздержаться от проведения пункции первичной опухоли у пациентов, у которых обнаружили нейрогенную опухоль в интра-перинатальном периоде, в связи с высокой вероятностью регрессии/созревания НБ [4, 47].

Детской онкологической группой (COG) было показано, что хирургическое пособие удалось избежать у 81% детей раннего детского возраста [28, 48].

В международной литературе продолжают дебатов о хирургической резекции и ее влиянии на общую выживаемость [49]. На данный момент нет единого мнения ни о наилучшей хирургической технике и расширении хирургической резекции, ни о правильных сроках операции при этом заболевании, так как это зависит от локализации и характера образования [50].

Основной целью хирургического вмешательства у пациентов с НБ является наиболее полная резекция опухоли (достижение резекции > 90%), соблюдение ее целостности и предотвращение чрезмерной инвазивности и повреждения окружающих органов и тканей. Оценка оперативного вмешательства должна учитывать осуществимость полной резекции и риск повреждения окружающих органов и тканей [51].

В случае НБ группы высокого риска зарубежные коллеги попытались оценить корреляцию между степенью резекции и исходом с точки зрения общей выживаемости с помощью таких переменных, как метастатический ответ, влияние известных биологических факторов риска (например, статус MYCN) и оценки определенных по изображению факторов риска. В результате не было обнаружено корреляции между хирургической резекцией и метастатическим ответом или остаточным метастатическим заболеванием [51].

В последнее десятилетие накапливается большой опыт минимально инвазивных манипуляций у пациентов с НБ. Применение лапароскопического вмешательства дает возможность добиться быстрого и безболезненного восстановления детей в послеоперационном периоде, очень хорошего косметического эффекта и не допускает нарушения сроков лечебной программы [52].

К сожалению, нет четких рекомендаций о проведении лапароскопического вмешательства у детей с НБ. Но, несмотря на их

отсутствие, наши зарубежные коллеги выдвинули свои критерии для проведения миниинвазивных операций:

- отсутствие крупных сосудистых структур;
- локализованная опухоль (стадия 1 или 2 по INSS) [53];
- размеры опухолевого процесса менее 4 см [54].

В случаях объемного образования и диссеминированной опухоли или наличия, по крайней мере, одного предоперационного фактора IDFR рекомендуется традиционная «открытая» хирургия [51].

В исследованиях COG было сообщено, что «выжидательное» наблюдение детей с НБ младше 6 месяцев с небольшими (L1) опухолями надпочечников привело к очень хорошим результатам общей и бессобытийной выживаемости, избегая хирургического вмешательства у большинства пациентов. Для пациентов с НБ 4S стадии группой COG рекомендовано воздержаться от инициального хирургического вмешательства и оставить больных под динамическим наблюдением [55].

Пациентам с НБ L1 стадии хирургическое лечение проводится в том случае, если опухоль является резектабельной. Больным с НБ L2 стадии инициально проводят системное противоопухолевое лечение, после которого повышаются шансы радикального оперативного лечения. Немецкими исследователями были сделаны выводы, что для пациентов с НБ младше 6 месяцев с образованием L1 и L2 стадий без амплификации MYCN достаточно проведения биопсии опухоли и динамического наблюдения [56].

Несколько десятилетий назад лучевая терапия (ЛТ) широко использовалась как локальный метод лечения у пациентов с НБ, но с развитием отдаленных осложнений проведение ЛТ снизилось на 25%. Так, к примеру, если частота использования ЛТ в 1973 – 1976 годах была 60%, то в 2005 – 2008 годах она составила 25% [57].

Зарубежные исследования показали, что проведение ЛТ на ложе удаленной опухоли после хирургической резекции и при наличии персистирующих метастатических узлов вносит значительный вклад в местный контроль заболевания и профилактику местного рецидива, подтверждая огромную роль ЛТ в таких ситуациях [58].

В одном рандомизированном исследовании на небольшой выборке пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования удалось провести дистанционную локальную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли в СОД 18 Гр (разовая очаговая доза (РОД) 1,5 Гр). Сниженная доза ЛТ до 18 Гр не ставила под угрозу «местный контроль» или «выживаемость» в когорте пациентов после радикального оперативного лечения. Эти результаты подтверждают оценку дальнейшего снижения дозы ЛТ и ее валидацию в более крупном мультиинституциональном исследовании [58].

В последние годы некоторые исследования показали, что доза лучевой терапии при нейробластоме должна зависеть от степени резекции опухоли. В 2018 году N. K. Cheung и M. A. Dyer продемонстрировали, что ЛТ с пониженной дозой на первичную опухоль не ставит под угрозу показатели выживаемости или местного контроля у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, перенесших грубую тотальную резекцию, и доза ЛТ в 18 Гр может быть достаточной [58].

Ранее схемы лечения нейробластомы группы высокого риска включали облучение всего тела (тотальное облучение тела, ТОТ). Однако серьезные поздние токсические эффекты ограничивают применение облучения в таком режиме. Ретроспективное исследование показало, что риск рецидива значительно снизился в ранее пораженном участке у пациентов, получавших облучение всего тела [58]. ТОТ в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга улучшили местный

контроль по сравнению с продолжением химиотерапии без лучевой терапии [58].

Биологическая гетерогенность нейробластомы привела к дихотомизации терапевтических стратегий. Для опухолей, имеющих благоприятные биологические особенности, явной тенденцией является снижение терапевтической интенсивности. Напротив, подход к опухолям к неблагоприятными прогностическими особенностями за последние два десятилетия сместился в сторону интенсификации химиолучевой терапии [59].

В последнее время исследовательские группы пытаются разработать методы лечения, которые будут использовать ключевые онкогенные особенности, обнаруженные в опухолевых клетках, в микроокружении опухоли или в обоих случаях.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 300 новых случаев НБ. Около 150 детей при первичной стратификации включаются в группу высокого риска рецидива/прогрессирования. Современная программа лечения для таких пациентов во многих странах мира включает индукционную терапию (лекарственный и хирургический этапы), консолидирующее лечение, состоящее из высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидацию ремиссии с использованием иммунотерапии с/без дифференцировочной терапии, направленные на элиминацию минимальной остаточной болезни [60].

Стандартные схемы индукционной терапии COG включают различные комбинации алкалоидов, антрациклинов, ингибиторов топоизомеразы I и II, соединение платины, вводимых циклами с интервалами в 21 день в течение 5–6 циклов. Было показано, что успешная индукция, приводящая к полной ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР), коррелирует с улучшением показателей ответа

и общей выживаемостью [61, 62]. Операция проводится после 4–6 циклов индукционной химиотерапии. Полная резекция опухоли, по-видимому, коррелирует с улучшением местного контроля, а также со значительным улучшением выживаемости без событий [61].

COG ANBL0532 продемонстрировала, что использование тандемных циклов высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с одиночной трансплантацией привело к улучшению 3-летней безрецидивной выживаемости на 14%; режимы высокодозной ПХТ в этом исследовании включали карбоплатин/этопозид/мелфалан (СЕМ) и тиотепу/циклофосфамид (ТС) [63].

Применяемый режим кондиционирования обычно выходит за рамки толерантности костного мозга пациента (миелоаблативный), что означает невозможность восстановления кроветворения без сохраненных гемопоэтических стволовых клеток. Однако существуют субмиелоаблативные схемы ВДПХТ, в которых восстановление стволовых клеток не является абсолютно необходимым для приживания трансплантата, они используются для ускорения выздоровления, снижения токсичности и интервала между курсами химиотерапии. Выделяют определенные критерии, которые могут указывать на подходящие условия для использования аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [64].

К ним относятся

- 1) химиочувствительная опухоль с хорошим начальным ответом на индукционную химиотерапию, но плохой 3- или 5-летней бессобытийной выживаемостью,

- 2) использование режима ВДПХТ, доза которого может безопасно повышаться за пределы толерантности костного мозга,

3) режим ВДПХТ, в котором используется несколько агентов, активных против заболевания, включая, в идеале, агенты, отличные от тех, которые используются в режиме индукции,

4) использование оптимальной поддерживающей терапии.

Таким образом, НБ группы высокого риска рецидива/прогрессирования представляет собой злокачественное новообразование, в программу которой необходимо включать опцию ВДПХТ с аутоТГСК, поскольку она соответствует первым трем критериям, перечисленным выше [65].

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеневой (или тандемной) ВДПХТ с аутоТГСК.

J. R. Park и соавт. (2019) в своей публикации дали суммарную характеристику предыдущих исследований детской онкологической группы, посвященных консолидации ремиссии НБ с помощью высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток [61]. Это многоцентровое исследование имело четкие критерии включения и ведения пациентов с соблюдением принципов протокола лечения и полноценной оценкой эффективности терапии с использованием всех современных методов обследования. Данная опция позволила увеличить показатели бессобытийной выживаемости детей с НБ группы высокого риска рецидива/прогрессирования. В этом исследовании после индукционного лечения пациенты были рандомизированы в две группы: в группу «single-трансплантации» (n = 179) и в группу «tandem-трансплантации» (n = 176). Трехлетняя БСВ в первой группе составила 48,4% [95% доверительный интервал (ДИ), 41–55,7%], во второй — 61,6% [95% ДИ, 54,3–68,9%]; log-rank test — 0,006. Добавление к тандемной трансплантации на этапе постконсолидации иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами позволило повысить показатель БСВ еще до

73,3% [95% ДИ, 65,2–81,3%]; в группе «single – трансплантации» с иммунотерапией БСВ составила 54,7% [95% ДИ, 46,1–63,3%]; log-rank test – 0,004. Основываясь на данных результатах, группа COG включила тандемную высокодозную полихимиотерапию с аутоТГСК в стандарт лечения детей с НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования [72].

Уже на протяжении 3 десятилетий в литературе обсуждается вопрос эскалации индукционной и консолидирующей терапии детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования.

В таблице 5 представлены результаты использования тандемной высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток различными клиническими группами, начиная с 1993 года.

Таблица 5. Результаты использования тандемной ВДПХТ с аутоТГСК в различных клинических исследованиях

Группа (автор)	Количество пациентов	Тип КИ	Нет ответа на индукцию	Токсическая смертность	БСВ (ОВ)	Режимы консолидации
Philip T. et al., 1993	33	Фаза II	24%	24%	(2-летняя – 36%) (5-летняя – 32%)	(1) BCNU + VM-26 + CDDP (2) VCR + Mel + TBI
Ladenstein R. et al., 1998	110	Ретроспективное	Нет данных	10%	5-летняя – 33%	Различные режимы с Mel
Grupp S. A. et al., 2000	39	Фаза II	3%	9%	3-летняя – 58%	(1) Eto + Carbo + Cy (2) Mel + TBI
George R. E., 2006	97	Фаза II	6%	6%	5-летняя – 47% 7-летняя – 45%	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI
Qayed M., 2012	56	Ретроспективное	8%	4%	4-летняя – 59%	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI (1) TC (2) CEM
Saarinен-Pihkala U. M., 2012	15	Фаза II	0%	-	5-летняя – 73%	(1) Mel (2) Eto + Carbo + TT или PEM + TBI
Sung K. W., 2013	50	Фаза II	2%	0%	5-летняя – 58,3%	(1) CEM (2) TC + TBI
Lee J. W., 2017	54	Фаза II	3,7%	9,6%	5-летняя – 67,5%	(1) CEM (2) TC + 131I-MIBG
Park J. R., 2019	176	Фаза II			3-летняя – 61,6% 3-летняя – 73,3% (с антиGD2)	(1) TC (2) CEM

BCNU + VM – 26 + CDDP – N,N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea + VM – 26 + cis-Diamminedichloroplatinum(II) – N,N'-бис(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина (кармустин) + тенипозид + цис-диамминдихлороплатина(II) (цисплатин)

VCR + Mel + TBI – vincristine + melphalan + total body irradiation – винкристин + мелфалан + ТОТ

Eto + Carbo + Cy – etoposide + carboplatin + cyclophosphamide – этопозид + карбоплатин + циклофосфамид

Mel + TBI – melphalan + total body irradiation – мелфалан + ТОТ

CE + Cy – carboplatin + etoposide + cyclophosphamide – карбоплатин + этопозид + циклофосфамид

Eto + Carbo + TT – etoposide + carboplatin + thiotepa – этопозид + карбоплатин + тиотепа

PEM – cisplatin + etoposide + melphalan – цисплатин + этопозид + мелфалан

В исследовании LMCE2, проведенном во Французском национальном институте здравоохранения, впервые сообщено о безопасности и толерабельности двойной высокодозной полихимиотерапии с ТГСК [66]. В качестве первой консолидации были использованы тенипозид, кармустин и цисплатин (или карбоплатин), в качестве второй — винкристин, мелфалан и ТОТ. К сожалению, в данный пилотный проект были включены пациенты с рефрактерным течением заболевания; показатели 2- и 5-летней выживаемости составили 36% и 32% соответственно. В этой работе сделан акцент на обсуждение вопросов необходимости использования двойной трансплантации у пациентов с поздним ответом на индукционную терапию, аддитивной токсичности тандема с возможностью применения в режимах кондиционирования менее токсичных препаратов [66].

R. Ladenstein с соавт. (1998) в своем исследовании получили показатель БСВ в 33% (в группе «single» эта цифра была 26%). Основной идеей данной работы было использование в каждом режиме кондиционирования высоких доз мелфалана. Авторами доказана толерабельность сочетания этого алкилирующего агента с другими цитостатиками в 2-х и 3-компонентных схемах [67].

Начало XXI века связано с накоплением опыта эскалированного лечения нейробластомы группы высокого риска рецидива/прогрессирования и усовершенствованием методов сопроводительной терапии, что привело к улучшению непосредственных результатов со снижением смертности от токсического лечения. При использовании режимов (1) этопозид + карбоплатин + циклофосфамид и (2) мелфалан + ТОТ показатель 3-летней бессобытийной выживаемости увеличился уже до 58% [68].

Дальнейшие исследования в области тандемного кондиционирования при нейробластоме группы высокого риска рецидива/прогрессирования отличались низкой токсической смертностью, не превышающей 6 – 10%. В исследованиях R. E. George и соавт. (2006) показатели БСВ через 5 лет

составили 47%, через 7 лет – 45%. Но, к сожалению, более 50% больных невозможно было излечить. Авторами предположено, что одним из методов дальнейшего улучшения выживаемости может быть адаптация лечения в соответствии с ответом на индукционную терапию. Обсуждались и схемы кондиционирования с включением топотекана и циклофосфида, а также возможность лечения минимальной остаточной болезни с использованием постконсолидационной терапии дифференцирующими агентами, таргетной терапией антителами и модификаторами биологического ответа [69]. Наконец, обнаружение молекулярных aberrаций должно быть приоритетным в попытке определить новые терапевтические мишени.

В публикациях К. W. Sung и соавт. (2013) и в последующем J. W. Lee и соавт. (2017) обсуждается тандемный режим высокодозной ПХТ ТС/СЕМ и ТОТ или МЙБГ-терапия соответственно [70, 71]. Первое исследование при высоких показателях выживаемости (5-летняя общая выживаемость 58,3%) обладало серьезной краткосрочной и долгосрочной токсичностью. Эффективность тотального облучения организма в терапии нейроblastомы не была доказана ни в одном исследовании. В связи с этим ТОТ в последнем исследовании было заменено на МЙБГ-терапию [71]. Около 90% нейроblastом экспрессируют транспортер норадреналина, который облегчает поглощение радиоактивно меченного метабодобензилгуанидина, что дает основание использовать радиоактивно меченый МЙБГ в качестве таргетной лучевой терапии. Таким образом, включение высокодозного лечения ¹³¹МЙБГ в тандем было осуществимым и помогло снизить краткосрочную и долгосрочную токсичность без угрозы для показателей выживаемости. Однако в это исследование были включены только 54 пациента, а для подтверждения улучшенных результатов (5-летняя БСВ 67,5%) исследования необходим рандомизированный проспективный анализ с большим числом больных.

За последнее десятилетие лечение больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования эволюционировало с включением для лечения минимального остаточного заболевания биологической терапии.

Сравнимые результаты, но без использования иммунотерапии получены U. M. Saarinen-Pihkala и соавт. (2012). Используя (1) мелфалан в монорежиме и (2) этопозид + карбоплатин + тиотепу, удалось повысить цифры бессобытийной выживаемости до 73% [70]. При данном режиме не отмечено токсических смертей. Интенсификация же консолидации третьим циклом высокодозной полихимиотерапии не улучшила результаты. Достигнув пика выживаемости, не имеет смысла увеличивать число циклов консолидации, следует делать акцент на биологической терапии злокачественных опухолей.

Положительным моментом всех вышеперечисленных исследований стали высокая эффективность и приемлемая токсичность алкилирующих агентов (как в монорежимах, так и в комбинациях) мелфалана и тиотепы; отрицательным – недостаточная эффективность и высокий профиль токсичности тотального облучения тела.

В настоящее время присутствуют некоторые спорные моменты в терапии детей с НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, в том числе оценка общей выживаемости в группах сравнения, режимы кондиционирования, гетерогенность группы высокого риска, в которую могут быть включены как пациенты с метастатическим распространением, так и дети с нерезектабельной локализованной МИБГ – положительной опухолью и даже младенцы до 18 месяцев, но с МИБГ – положительной опухолью и отдаленными метастазами.

Группой исследователей под руководством Z. L. Wu в 1986 году методом тонкослойной хроматографии на клеточной мембране клеток НБ был обнаружен дисиалоганглиозид GD2. Концентрация ганглиозида коррелировала со степенью злокачественности опухоли: чем выше дифференцировка НБ, тем меньше была выражена экспрессия GD2 на ее

поверхности. Эти результаты позволили предположить, что GD2 является специфическим маркером для НБ и может стать мишенью для таргетной терапии. Данный антиген экспрессируется на мембране клеток НБ, меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга. В норме дисialogанглиозид GD2 представлен в ограниченном количестве на клеточных структурах, среди которых нейроны центральной нервной системы (ограниченные гематоэнцефалическим барьером), меланоциты и периферические сенсорные клетки. Эти факты указывают на возможность использования антигена GD2 для иммунной атаки на клетки НБ [73].

По данным зарубежных исследований, применение пассивной иммунотерапии позволяет повысить бессобытийную выживаемость до 60%.

В исследовании A. L. Yu и соавт. (2010) опубликованы успешные результаты применения химерного моноклонального антитела к дисialogанглиозиду у детей с НБ группы высокого риска [74].

Применение моноклональных антител к GD2 на сегодняшний день является стандартом поддерживающей терапии НБ высокого риска в протоколах лечения, предложенных исследовательскими группами COG и SIOP Europe. Терапия антителами применяется после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток параллельно с дифференцировочной терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой. Безусловно, данная тактика позволила добиться значительных успехов в лечении первичных больных группы неблагоприятного прогноза [75, 76].

Несмотря на значительный прогресс в лечении детей с НБ высокого риска, многие дети не выздоравливают с помощью интенсивной мультимодальной терапии, описанной выше. Как в Северной Америке, так и в Европе и России будущие испытания будут сосредоточены на улучшении индукционной терапии и оптимизации режимов высокодозной химиотерапии.

В Северной Америке ANBL1531 изучает введение ^{131}I -MIBG и кризотиниба в схемы индукции, и последние данные из исследования St. Jude Children's Cancer Research Hospital NB2012 показывают, что иммунотерапия может безопасно сочетаться с индукционной химиотерапией [77]. Этот подход в настоящее время изучается в многоцентровом пилотном исследовании COG.

Европейское исследование SIOPEN HR-NBL2 будет направлено на определение наиболее эффективного режима индукции химиотерапии. Усилия с помощью COG и SIOPEN также будут направлены на понимание конкретных применений тандемных и одиночных циклов высокодозной полихимиотерапии с использованием различных агентов и в установлении конкретных режимов консолидации. Будущие работы могут быть направлены на дальнейшую индивидуализацию индукционной терапии, потенциально с включением целевых антител с иммуномодулирующими цитокинами и без них.

Все большее число целевых малых молекул разрабатывается и тестируется в доклинических и клинических условиях, а также может быть включено в будущие пилотные исследования. Новые и потенциально более эффективные ингибиторы передачи сигналов ALK оцениваются в условиях рецидивирующего заболевания [78], и вскоре могут быть включены в передовые испытания. Поскольку исследования показали, что аберрации в компонентах сигнального пути MAPK чаще встречаются в опухолях, отобранных при рецидиве, по сравнению с парными опухолями от одного и того же пациента, полученными во время диагностики [79, 80], значительный интерес представляет разработка ингибиторов этих молекул для терапии НБ.

Несмотря на достижения в терапии, отдаленные результаты, у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива и прогрессирования являются обескураживающими и необходимы дополнительные варианты лечения.

В 1942 году немецкий биохимик Эрнст Кленк выделил новую группу богатых углеводами гликолипидов из ганглиозных клеток и назвал их «ганглиозидами». Ганглиозиды представляют собой углеводсодержащие сфинголипиды, которые широко экспрессируются в нормальных тканях, что делает большинство подтипов непригодными в качестве мишеней для терапии рака. Ганглиозиды состоят из гликосфинголипидов и сиаловых кислот (N-ацетилнейраминовая кислота, Neu5Ac или NANA), которые представляют собой девятиуглеродные моносахариды. Номенклатура ганглиозидов основана на количестве и положении остатков NANA. GD2 антиген имеет два NANA (связь α -2,8 сиаловой кислоты и α -2,3-связанной сиаловой кислоты) и получают из предшественника GD3 путем добавления Gal – NAc через фермент GM2/GD2-синтазу (β 1,4-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза. Концевой пентаолигосахарид представляет собой специфический эпитоп GD2, к которому направлено большинство специфических антител.

Подтип дисиалоганглиозид GD2 имеет ограниченную экспрессию в нормальных тканях, но сверхэкспрессируется в широком диапазоне опухолей. Дисиалоганглиозид GD2 можно рассматривать как антиген, ассоциированный с опухолью, и он хорошо подходит в качестве мишени. Дисиалоганглиозид GD2 участвует в развитии опухоли и злокачественных фенотипах пролиферативных заболеваний посредством усиленной клеточной пролиферации, подвижности, миграции, адгезии и инвазии в зависимости от типа опухоли. Моноклональные антитела против GD2 нацелены на опухолевые клетки, экспрессирующие GD2, приводя к фагоцитозу и разрушению за счет антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, лизису за счет комплементзависимой цитотоксичности, а также к апоптозу и некрозу за счет прямой индукции гибели клеток. Моноклональные антитела против GD2 могут также предотвращать возвращение и адгезию циркулирующих злокачественных клеток к внеклеточному матриксу.

Комбинация иммунотерапии с мышинными и химерными составами антиGD2-моноклональных антител улучшила результаты по сравнению со стандартной терапией у пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

Накситамаб (Danyelza), представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (MAT) против GD2, которое показано для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Накситамаб (Danyelza) получил одобрение от FDA в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, для лечения детей в возрасте > 1 года и старше с рецидивирующей или рефрактерной НБ группы высокого риска с поражением костей скелета или костного мозга, которые продемонстрировали частичный ответ, незначительный ответ или стабильное заболевание на предшествующую терапию [81, 82].

Консолидирующее лечение и химиоиммунотерапия с включением моноклонального антитела накситамаб являются значимым и перспективным дополнением к терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

Системная противоопухолевая терапия продолжает стремительное развитие. Тактика ведения пациентов с нейробластомой приобретает все более индивидуальный вектор, подвергается постоянной оценке и коррекции с целью подбора оптимального риск-адаптированного подхода и дальнейшего роста общей и бессобытийной выживаемости.

Глава 2. Материалы и методы

Диссертационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Работа была одобрена на заседании локального этического комитета (выписка № 42 из протокола заседания Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России от 28.10.2020). Добровольное информированное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов и/или их законных представителей.

2.1. Общая характеристика материала

В исследование включены данные о 80 пациентах с верифицированной нейробластомой различных локализаций, получавших лечение в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 1997 по 2022 годы. Дизайн исследования представлен на рис. 15. При первичной стратификации в группу низкого риска включены 11 больных, среднего – 21 и высокого – 48 детей. Максимальной оценке подверглась группа высокого риска рецидива, прогрессирования, в которой в качестве консолидации мы использовали ВДПХТ (у 25 пациентов), при этом single-трансплантация проведена у 19 пациентов, tandemная – у 6, трансплантация от гаплоидентичного донора – у 6, а в качестве постконсолидации у 13 больным применены антиGD2 моноклональные антитела (рис. 15).

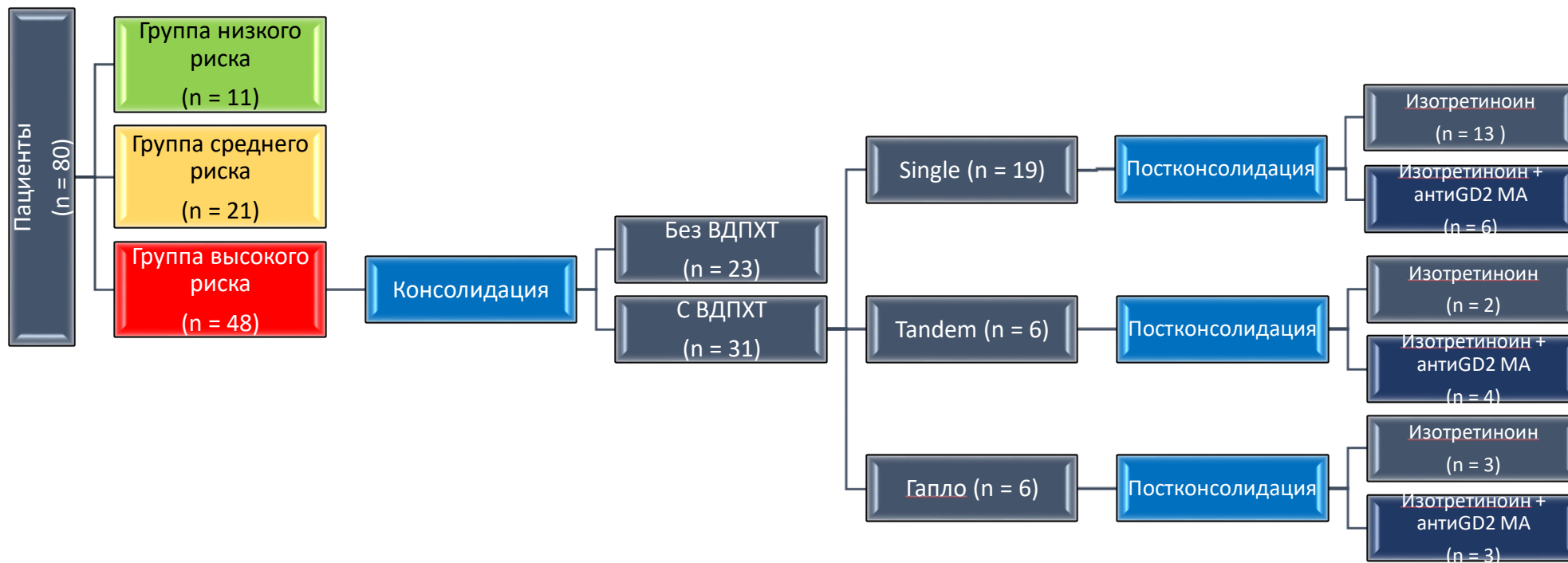


Рисунок 15. Дизайн исследования

Для сбора информации пациентов была использована медицинская документация (история болезни, амбулаторная карта) и электронная база данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Далее, сведения пациентов регистрировались в специально разработанной исследовательской базе данных в программе Microsoft Excel 2010, содержащей 420 регистрационных полей.

Диагноз нейробластома был диагностирован на основании международных критериев:

- морфологическая верификация опухолевой ткани с/без выполнения иммуногистохимического исследования;
- наличие клеток нейробластомы в костном мозге.

2.2. Стратификация на группы риска

К группе с благоприятным прогнозом относятся дети в возрасте младше 1 года, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена MYCN и сегментарных аберраций, полисомия (табл. 6).

Таблица 6. Стратификация больных по группам риска согласно рекомендациям COG, созданным на базе критериев INSS, INPS, плоидности и MYCN-A

Стадия по системе INSS	Возраст, лет	MYCN-A	INPC	ДНК плоидность	Группа риска
1	любой	любая	любая	любая	низкая
2A-2B	<1	любая	любая	любая	низкая
	≥1	нет	любая	любая	низкая
	≥1	да	благоприятная	любая	низкая
	≥1	да	неблагоприятная	любая	высокая
3	<1	нет	любая	любая	средняя
	<1	да	любая	любая	высокая
	≥1	нет	благоприятная	любая	средняя
	≥1	нет	неблагоприятная	любая	высокая
	≥1	да	любая	любая	высокая
4	<1	нет	любая	любая	средняя
	<1	да	любая	любая	высокая
	≥1	любая	любая	любая	высокая
4S	<1	нет	благоприятная	>1	низкая
	<1	нет	любая	1	средняя
	<1	нет	неблагоприятная	любая	средняя
	<1	да	любая	любая	высокая

Возраст пациентов старше 1 года, локализованная опухоль с поражением лимфатических узлов, отсутствие амплификации MYCN и сегментарных хромосомных aberrаций относятся к факторам промежуточного прогноза (табл. 6).

К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1 года, метастазы в кости и костный мозг, сегментарные хромосомные aberrации (делеция субтеломерной области del11p36, делеция короткого плеча хромосомы 11 del11q, увеличение короткого плеча хромосомы 17 17q+, амплификация MYCN), недифференцированная нейробластома по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс (табл. 6).

В рамках настоящего исследования для стратификации пациентов на группы риска использовались критерии протокола Немецкой группы по изучению нейробластомы – NB 2004 [83]. Для оценки распространенности опухолевого процесса при НБ использовалась Международная система

стадирования нейробластомы INSS, а также новая система оценки распространенности процесса INRGSS.

Пациенты в зависимости от сочетания прогностических факторов были стратифицированы на 3 группы: низкого, среднего и высокого риска прогрессирования (рис. 16).

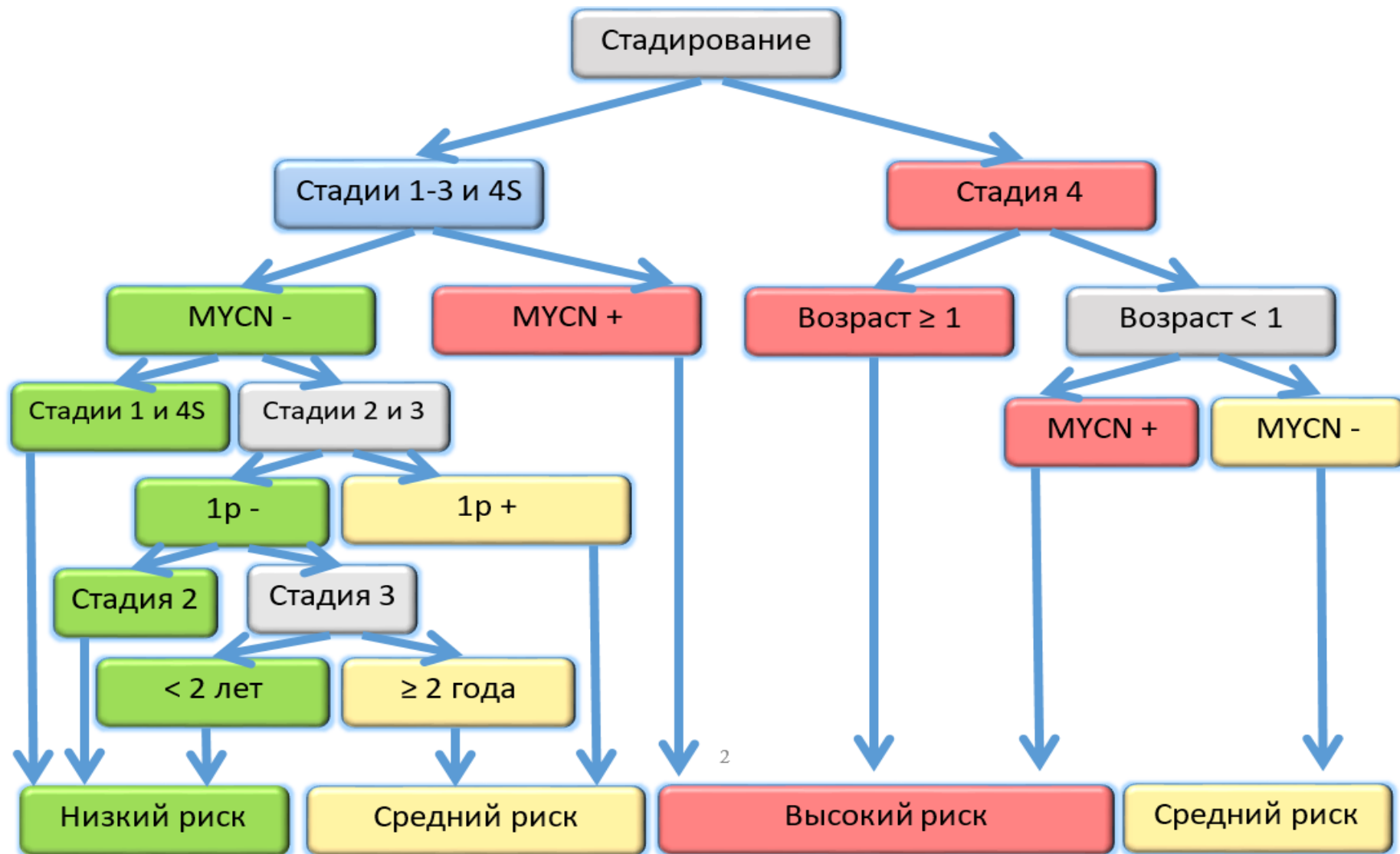


Рисунок 16. Стратификация пациентов с нейробластомой на группы риска

2.3. Критерии включения пациентов в исследование

В настоящее исследование включены пациенты с нейробластомой, которые были первично стратифицированы в группу низкого, среднего и высокого риска (табл. 7).

Таблица 7. Критерии включения пациентов

Группа низкого риска	- стадия 1, 2: отсутствие гена NMYC и аберрации 1p; - стадия 3: больные до 2-х лет, отсутствие гена NMYC, аберрации 1p; - стадия 4S: <18 месяцев, отсутствие гена NMYC, аберрации 1p.
Группа среднего риска	- стадия 2, 3, отсутствие гена NMYC, наличие аберраций 1p; - стадия 3, возраст $\geq 2-18$ лет, отсутствие гена NMYC; - стадия 4, возраст младше 18 месяцев, отсутствие гена NMYC.
Группа высокого риска	- стадия 4: старше 18 месяцев независимо от NMYC статуса; - амплификации гена NMYC независимо от стадии заболевания и возраста; - 4S при наличии NMYC амплификации.

Кроме того, при включении в научное исследование пациенты должны были соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия;
2. Возраст до 18 лет;
3. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански 80 – 100% (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80 – 100% (дети старше 16 лет); ECOG - 0–1);
4. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, $ОФВ_1 > 75\%$ верхней границы нормы (ВГН));
5. Адекватная функция красного костного мозга (лейкоциты $> 2,0 \times 10^9/л$, лимфоциты $> 1,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $> 150 \times 10^9/л$), печени (АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВГН, АСТ $\leq 2,5 \times$ ВГН), почек (креатинин $< 1,5 \times$ ВГН),.

2.4. Критерии невключения в исследование

Пациент не подлежал включению в исследование, если он удовлетворял

любому из представленных ниже критериев:

1. Отказ родителей или опекунов ребенка на лечение;
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания;
3. Наличие острого инфекционного заболевания;
4. Острые психические расстройства;
5. Неудовлетворительные показатели клинического анализа крови, определяемые как наличие любого из следующих отклонений (кроме случаев, когда это отклонение связано с поражением костного мозга при основном процессе):

- a. уровень гемоглобина $< 8,0$ г/дл ($5,6$ ммоль/л);
- б. абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1,0 \times 10^9$ /л (1000 /мкл);
- в. количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л ($100\ 000$ /мкл); допустимо снижение количества тромбоцитов (не ниже 50×10^9 /л), если оно обусловлено токсичностью ранее проводившейся химиотерапии, и не сопровождается кровотечениями.

- б. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.

Примечание: пациенты с положительным результатом реакции Кумбса, не имеющие клинических признаков аутоиммунной гемолитической анемии, подходят для включения в исследование.

7. Неудовлетворительная функция печени, определяемая как любое из следующих отклонений:

- a. уровень общего билирубина более чем в 1,5 раза превышает ВГН.

Примечание: пациенты с документально подтвержденной болезнью Жильбера могут быть включены в исследование, если уровень общего билирубина составляет $\leq 3,0$ x ВГН;

- б. уровень АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза превышает ВГН;

- в. уровень щелочной фосфатазы $> 2,5$ x ВГН;

8. Неудовлетворительная функция почек, определяемая как клиренс

креатинина ($Cl_{кр}$) <30 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке

9. Неспособность предоставить информированное согласие.

В процессе госпитализации все дети были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Родители и дети старше 15 лет подписывали информированное согласие на проведение лечения в заявленном объеме.

2.5. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включены 80 пациентов с верифицированной нейробластомой. Средний возраст больных составил 2,8 лет (диапазон от 2 мес до 13 лет). Мужской пол преобладал: мальчиков было 46 (56%), девочек – 34 (44%). Соотношение по полу – 1,3: 1 (рис. 17).

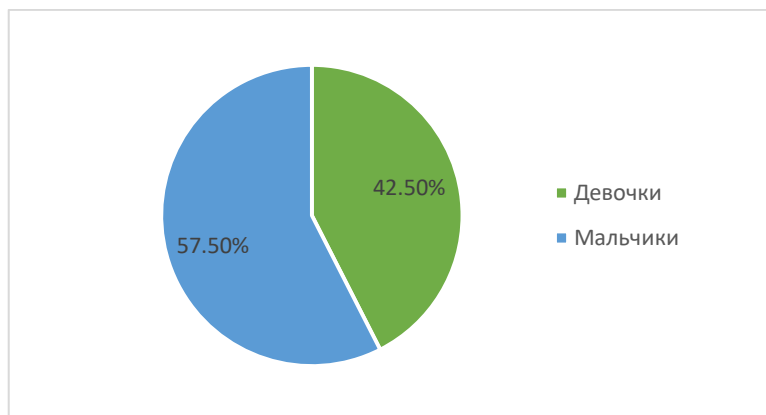


Рисунок 17. Распределение пациентов по половому признаку

При распределении по возрасту преобладали дети в возрасте от 1 до 4 лет – 39 (48,75%). В возрасте до 1 года число пациентов составило 22 (27,5%), от 5 до 9 лет – 16 (20%), от 10 до 14 лет – 3 (3,75%) больных (рис. 18).

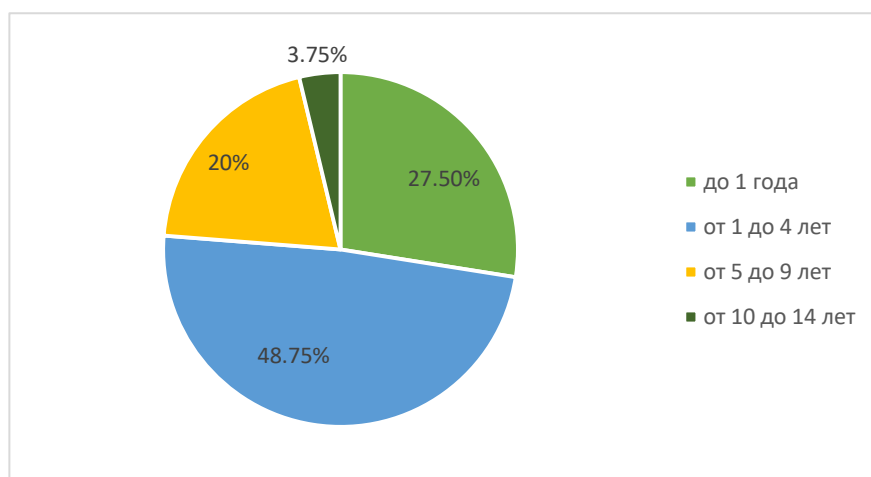


Рисунок 18. Распределение больных в зависимости от возраста

Наиболее частой локализацией злокачественного образования стало забрюшинное пространство – 67 пациентов (83,8%). В 37,5% (n = 30) случаях изначально был поражен надпочечник, в остальных 46% (n = 37) случаях – симпатические ганглии забрюшинного пространства. У 14% (n = 11) больных выявлено поражение ганглиев заднего средостения, и в 2,5% (n = 2) случаев опухоль локализовалась в малом тазу (рис. 19).



Рисунок 19. Распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса

У большей части пациентов была диагностирована 4 стадия заболевания – 64% (n = 51), в 12% (n = 10) случаях выявлена 3 стадия заболевания, у 9% (n = 7) больных – 2 стадия, у 10% (n = 8) детей - 1 стадия и лишь в 5% (n = 4) наблюдений диагностирована 4S стадия (рис. 20).

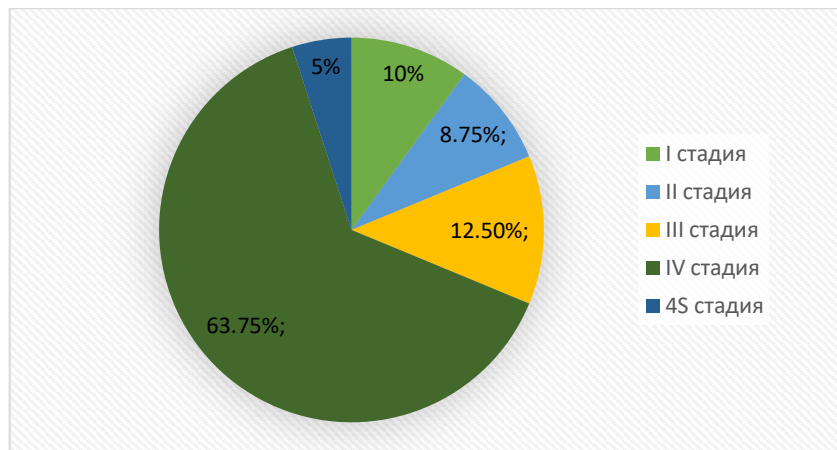


Рисунок 20. Распределение пациентов по стадиям заболевания

Большинство больных в рамках используемой системы стратификации были включены в группу высокого риска – 60% пациентов ($n = 48$). В низкую группу пациентов вошли 14% ($n = 11$), в среднюю – 26% ($n = 21$) (рис. 21).

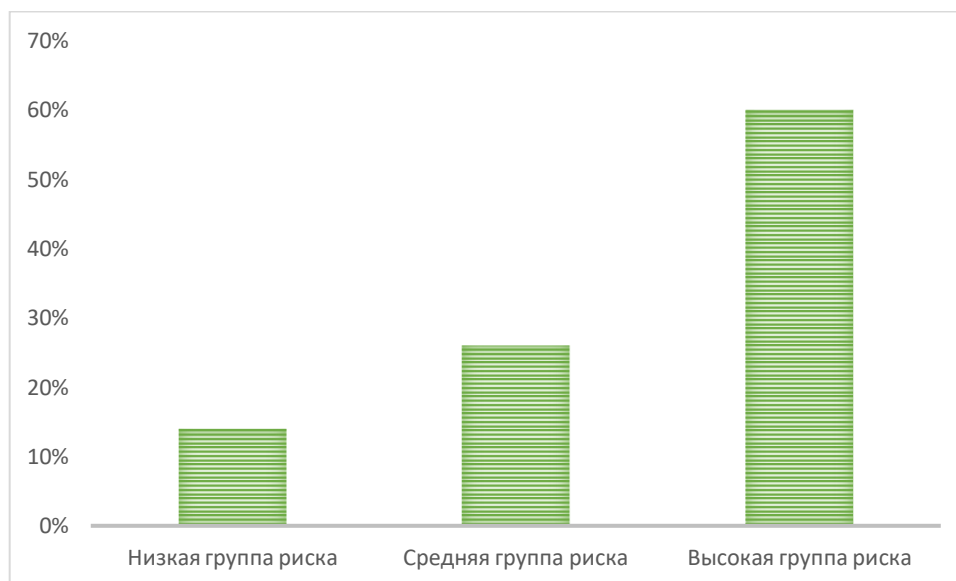


Рисунок 21. Стратификация пациентов на группы риска

В таблице 8 представлены сведения о количестве пациентов, имеющих общеустановленные факторы риска развития резистентности и плохого прогноза заболевания. Наличие неблагоприятной морфологической картины было выявлено в 43 (53%) случаях, 4 стадию заболевания имели 51 (64%) больных, наличие хромосомных аббераций, в частности, амплификацию MYCN-онкогена – 12 (15%) пациентов, молекулярно-биохимические

особенности в виде диспloidии и гипопloidии – 10 (12,5%), возраст старше 18 месяцев был зафиксирован у 56 (70%) детей.

Таблица 8. Факторы риска

Фактор	Пациенты
Гистология	
- Благоприятная	33 (42 %)
- Неблагоприятная	44 (53 %)
Стадия по INSS	
- 1, 2, 3, 4S	29 (36 %)
- 4	51 (64 %)
Статус MYCN	
- Нет амплификации	68 (85 %)
- Есть амплификация	12 (15 %)
Возраст	
- < 18 мес	24 (30 %)
- ≥ 18 мес	56 (70 %)

2.6. Инициальное обследование пациентов

1. Физикальный осмотр больного с оценкой наличия общих и местных симптомов, наличия или отсутствия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС).

2. Оценка уровня онкомаркеров (нейронспецифическая енолаза (NSE), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)).

3. Проведение инструментальных методов обследования (компьютерная томография и/или магнитно – резонансная томография пораженной анатомической области, КТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением, УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов).

4. Радиоизотопная диагностика с МЙБГ с I^{123} . Сцинтиграфия с МЙБГ позволяла оценить метаболическую активность и локализацию первичной опухоли, а также оценить распространенность опухолевого процесса.

5. Остеосцинтиграфия всем пациентам с инициально МЙБГ-негативными опухолями и пациентам, которым сцинтиграфия с МЙБГ до начала терапии не проводилась, а впоследствии при выполнении данного

исследования на фоне проводимой ПХТ патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не отмечалось.

6. Оценка поражения костного мозга, включавшая цитологическое и/или гистологическое исследование. Забор материала из 4 точек осуществляли путем аспирационной и трепан-биопсии костного мозга передних и задних гребней подвздошных костей (у новорожденных – пяточную кость).

7. Гистологическое исследование. В случае проведения биопсии и/или удаления образования операционный материал подвергался специальной обработке для выполнения гистологического и иммуногистохимического исследования, а также оценки молекулярно-генетических маркеров.

8. Оценка молекулярно-генетических маркеров. Проводился анализ следующих маркеров: статус амплификации гена MYCN, абберации 1p, абберации 11q. Анализ статуса гена MYCN проводили методами флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полимеразной цепной реакции. Статус локусов 1p и 11q оценивался методом FISH.

2.7. Лечебная программа

У детей с НБ применяется комплексная терапия. Выбор стратегии лечения зависит от группы риска, в которую пациент стратифицирован, и от «ответа» опухоли на лечение.

Пациенты группы низкого риска рецидива/прогрессирования имеют благоприятные молекулярно-генетические характеристики опухоли, высокую частоту спонтанной регрессии, реверсию в более доброкачественный вариант – ганглионеврому, высокую чувствительность к лечению, и соответственно высокие показатели выживаемости. В терапии этой прогностической группы является минимизация терапевтических воздействий с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения.

Терапия, применяемая для пациентов с нейробластомой группы низкого риска рецидива/прогрессирования, представлена на рисунке 22.

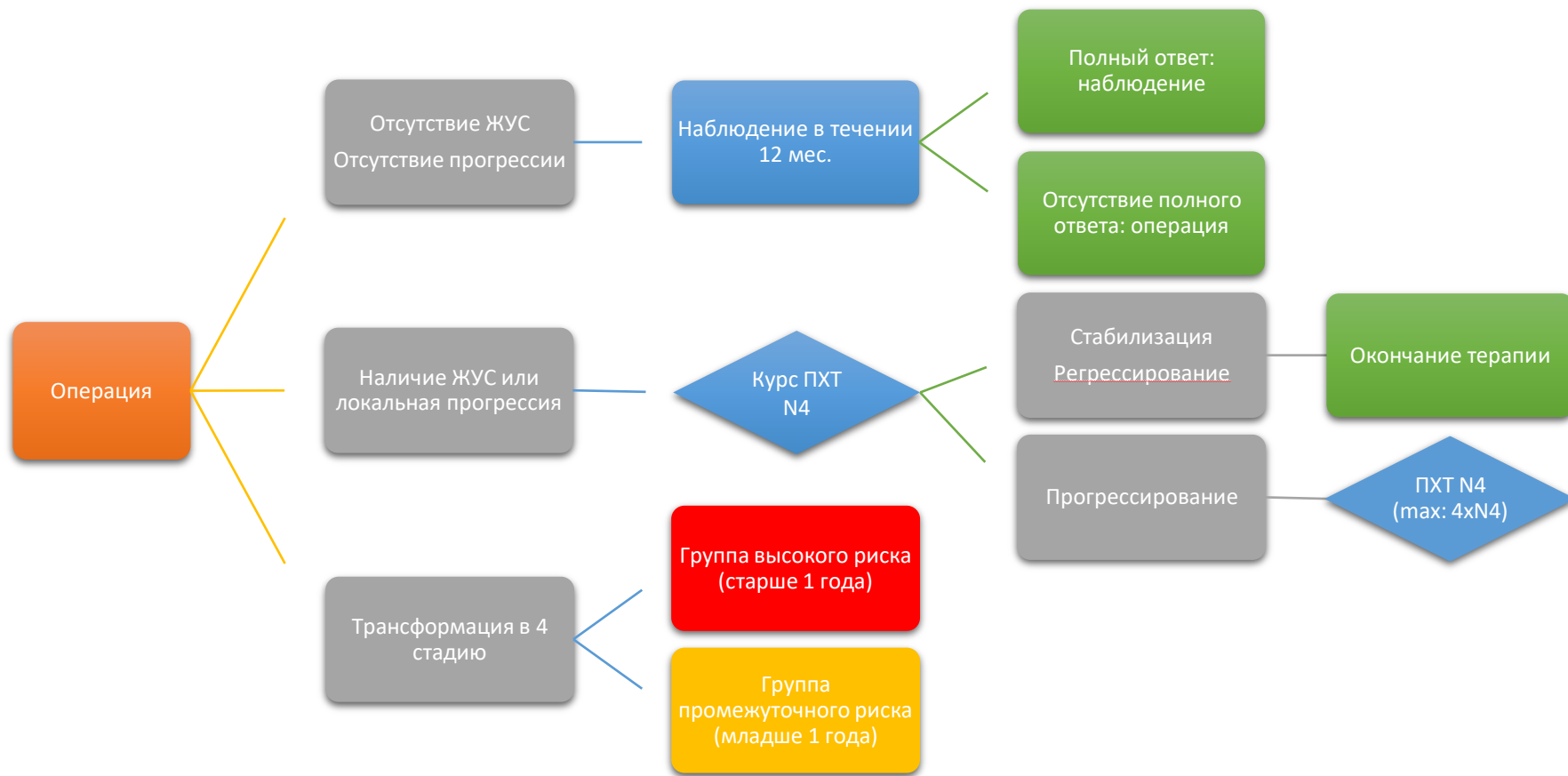


Рисунок 22. Стандартная схема терапии пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска рецидива/прогрессирования

К ЖУС относят следующие состояния, обусловленные локальным ростом первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органомегалией (при стадии 4S) [83]:

- тяжелое общее состояние;
- тяжелые нарушения питания, ведущие к снижению разового объема кормления и/или потере веса;
- дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO₂, превышающей 60 мм рт. ст.;
- сосудистая недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
- печеночная недостаточность, определяемая как 3 ст. токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria);
- почечная недостаточность, определяемая по нарушению выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза;
- интраспинальное распространение опухоли или вновь появившееся интраспинальное поражение, документированное по МРТ независимо от наличия симптомов;
- недостаточность других органов или систем.

В группе пациентов с 1 – 3 стадиями заболевания без ЖУС независимо от объема выполненной операции и размеров остаточной опухоли проведение адьювантной ПХТ не показано. Всем пациентам данной группы проводится динамическое наблюдение.

В случае выявления локального прогрессирования остаточной опухоли и/или появления ЖУС было показано проведение ПХТ по схеме N4, включающей винкристин, доксорубицин и циклофосфамид (табл. 9). Оценка ответа на терапию проводилась после каждого курса лечения. При купировании ЖУС и стабилизации опухолевого процесса ПХТ завершалась. В

случае сохранения ЖУС или дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса продолжалось лечение ПХТ по схеме N4.

Таблица 9. Блок N4

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Доксорубицин	15 мг/м ² /сутки	0,5 мг/кг/сутки	1, 3, 5	30 мин в/в капельно
Винкристин	0,75 мг/м ² /сутки	0,025 мг/кг/сутки	1, 3, 5	в/в струйно
Циклофосфамид	300 мг/м ² /сутки	10 мг/кг/сутки	1-7	30 мин в/в капельно
Месна	3x60 мг/м ² /сутки	3x2 мг/кг/сутки	1-7	в/в струйно

Интервал между курсами составлял 21 день. Максимальное число курсов терапии — 4. В случае отсутствия контроля над опухолевым процессом после проведения 4 курсов по схеме N4 пациент переводился на более интенсивную программу лечения. Для пациентов с нейробластомой 4S стадии при развитии клинически значимого ЖУС также было показано проведение ПХТ по схеме N4. Лечение продолжалось до момента констатации индукции регресса опухоли и купирования ЖУС. Оценка ответа на проводимую терапию осуществлялась после каждого курса ПХТ. Максимальное число курсов терапии 4. Осложнения полииммуотерапии оценивались согласно критериям CTCAE ([C]ommon [T]erminology [C]riteria for [A]dverse [E]vents, v5.0 – критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений).

Принципиальным в лечении пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования являлось достижение высоких показателей выживаемости при отсутствии применения высокоинтенсивной терапии на этапе консолидации. Программа лечения данной категории больных представлена на рисунке 23.

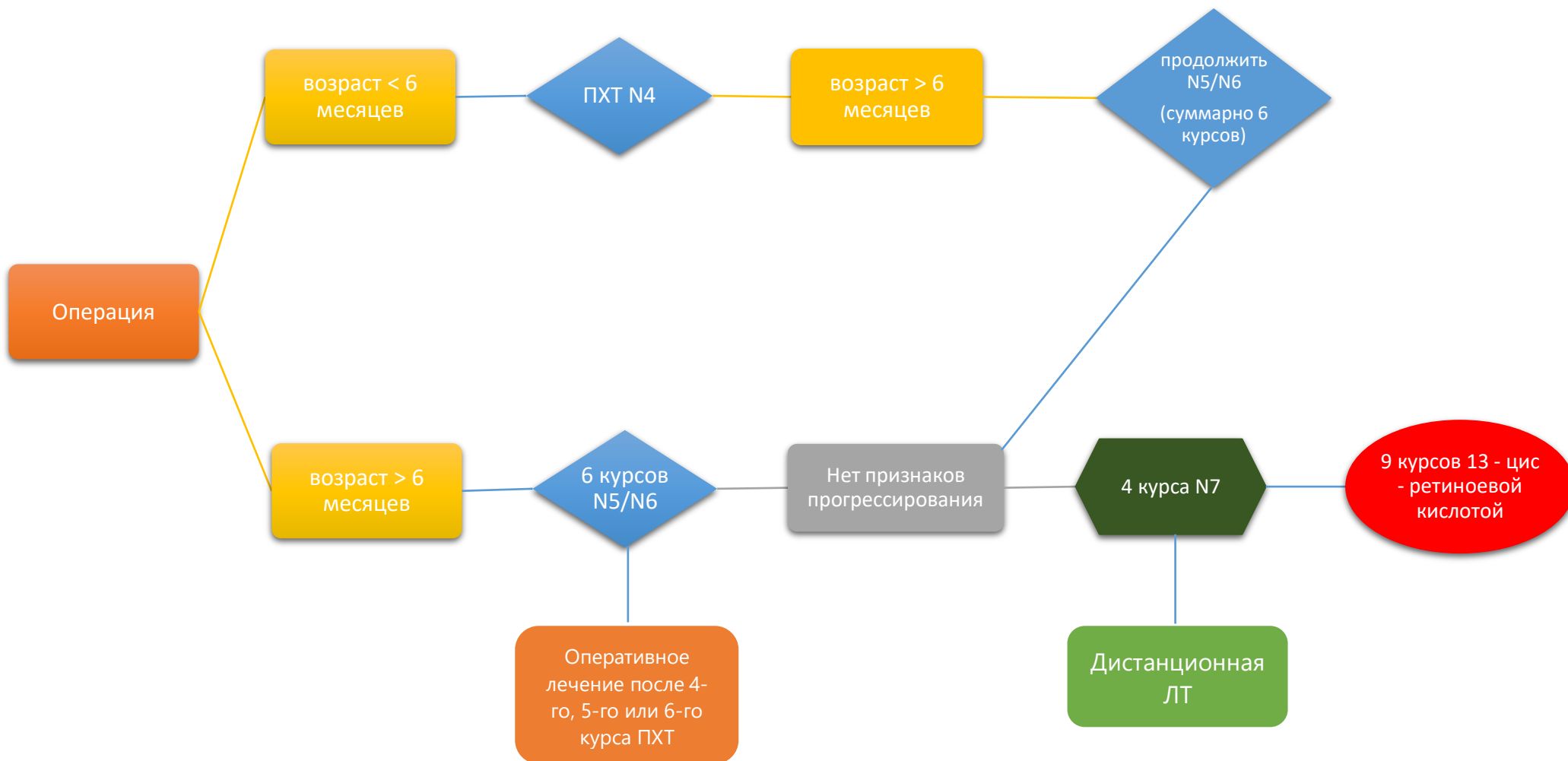


Рисунок 23. Стандартная схема терапии пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования

Всем пациентам с нейробластомой, стратифицированных в группу среднего и высокого риска рецидива/прогрессирования, в возрасте ≥ 6 месяцев была инициирована интенсивная индукционная ПХТ, включающая 6 курсов по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (табл. 10, 11). Следующий курс начинался на 21-й день от первого дня предыдущего курса.

Детям в возрасте ≤ 6 месяцев проводилась терапия с использованием курсов N4. Как только пациенту исполнялось 6 месяцев, оставшиеся циклы завершались по схемам N5 и N6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии.

После этапа индукции ремиссии осуществлялось комплексное обследование пациентов для оценки ответа на терапию.

При отсутствии прогрессирования заболевания следующим этапом больным проводилась консолидации ремиссии.

Консолидирующее лечение для пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования включало проведение 4 курсов ПХТ по схеме N7 (табл. 12). Интервал между курсами составлял 21 день от первого дня предыдущего курса.

Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли была показана пациентам группы среднего риска при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии.

Постконсолидирующее лечение пациентов группы промежуточного риска состояло из 9 курсов дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой, которая начинается через 21 день от начала последнего курса схемы N7.

Терапия 13 – цис – ретиноевой кислотой назначалась в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, затем начинался следующий цикл. После 6 циклов терапии был предусмотрен трехмесячный перерыв с последующим проведением еще 3 курсов терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой в прежнем режиме.

Таблица 10. Схема N5

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Цисплатин	40 мг/м ² /сутки	1,3 мг/кг/сутки	1 - 4	96 ч в/в капельно
Этопозид	100 мг/м ² /сутки	4,2 мг/кг/сутки	1 - 4	96 ч в/в капельно
Винкристин	1,5 мг/м ² /сутки	0,05 мг/кг/сутки	1	в/в струйно

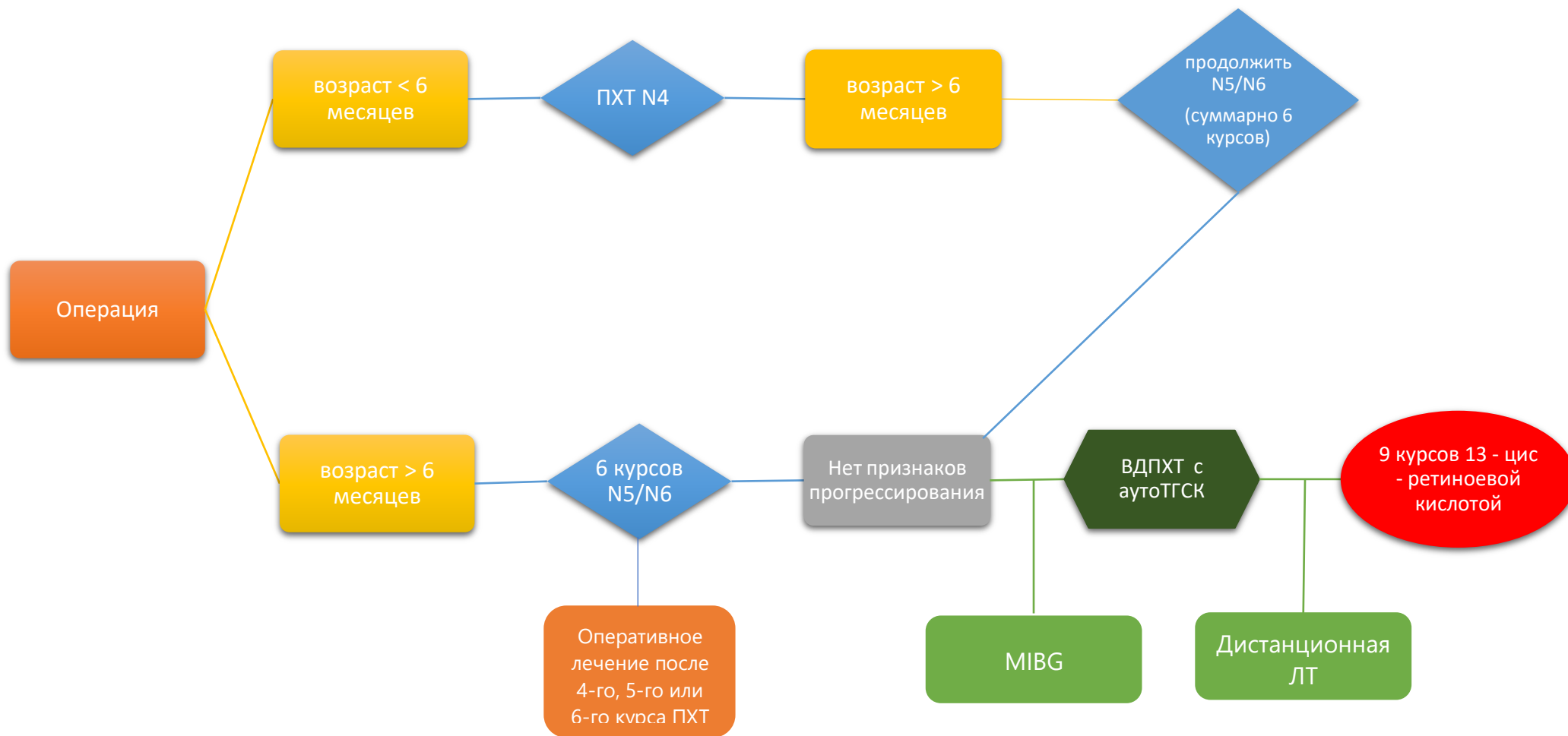
Таблица 11. Схема N6

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Дакарбазин	200 мг/м ² /сутки	6,7 мг/кг/сутки	1 - 5	1 ч в/в капельно
Ифосфамид	1500 мг/м ² /сутки	50 мг/кг/сутки	1 - 5	120 ч в/в капельно
Винкристин	1,5 мг/м ² /сутки	0,05 мг/кг/сутки	1, 8	в/в струйно
Доксорубицин	30 мг/м ² /сутки	1 мг/кг/сутки	6 - 7	4 ч в/в капельно
Месна	900 мг/м ² /д	30 мг/кг/сутки	1 - 7	в/в капельно

Таблица 12. Схема N7

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Циклофосфамид	150 мг/м ² /сутки	5 мг/кг/сутки	1 - 8	1ч в/в капельно
Месна	3x30 мг/м ² /сутки	3x1 мг/кг/сутки	1 - 8	в/в струйно

Терапия, применяемая для пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования, представлена на рисунке 24.



Примечание: MIBG - 131I – МЙБГ - терапия

Рисунок 24. Стандартная схема терапии пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования

Детям с нейробластомой, стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования в индукцию ремиссии проводилось 6 интенсивных курсов системной противоопухолевой терапии (по схеме N5 и N6 в альтернирующем режиме (табл. 10, 11). Также на данном этапе выполнялось хирургическое вмешательство с максимально возможной циторедукцией.

Лейкоцитаферез осуществлялся не ранее, чем после второго курса индукционной ПХТ при условии, доказанной морфологическими методами (миелограмма, цитологическое и гистологическое исследование) санации костного мозга и отсутствия прогрессирования заболевания в количестве не менее 3×10^6 /кг массы тела пациента CD34+ клеток.

В случае сохранения метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии перед аутоТГСК была показана терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ).

Всем пациентам, первично стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, на этапе консолидации проводилась ВДПХТ с аутоТГСК. Схемы кондиционирования подробно описаны в главе 3.4.4. В дальнейшем было рекомендовано проведение дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли проводилась пациентам при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной полихимиотерапии.

В когорту интенсификации постконсолидации были включены 13 детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования, они были отобраны для участия в исследовании, которым постконсолидация ремиссии была дополнена поддерживающей терапией антиGD2 моноклональными антителами.

После выполнения лабораторно-инструментальных методов обследования, подтверждающих ремиссию заболевания (полный ответ или очень хороший частичный ответ), всем пациентам, отнесенным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, проводятся 2-5 курсов терапии

антиGD2 моноклональными антителами. Первое введение антител начинается не ранее 60-го и не позднее 100-го дня после высокодозной полихимиотерапии.

Перед началом постконсолидации с использованием иммунотерапии пациент должен соответствовать следующим критериям:

- Удовлетворительное общее состояние (активность по шкале Лански 80-100% (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80-100% (дети старше 16 лет); ECOG - 0-1);
- Отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса;
- Отсутствие повреждений кожи и слизистых оболочек;
- Отсутствие признаков индуцированной нейропатии или нейропатической боли;
- Адекватное восстановление гемопоэза: лейкоциты > 2000/мкл, тромбоциты > 20000/мкл, гемоглобин > 80 г/л;
- Адекватная функция печени (АЛТ и АСТ < 5-ти норм, общий билирубин < 1,0 мг/дл), почек (креатинин < 1.5 мг/дл или клиренс креатинина > 60 мл/мин/1.73 м²), системы гемостаза (тромбопластиновое время РТТ 70-120%, АЧТВ < 36 сек), легких (O₂-сатурации на пульсоксиметре > 94% без применения кислорода, нет нарушения дыхания в покое).

Терапия антиGD2 антителами состояла из 2–5 последовательных курсов, каждый из которых продолжался 35 дней. Индивидуальная доза определялась в зависимости от площади поверхности тела и составляла 100 мг/м² в каждом курсе лечения (рис. 25).

Введение препарата осуществлялось в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (всего 240 часов) в суточной дозе 10 мг/м².

Начало очередного курса терапии было возможно при достижении следующих клинических параметров:

1. Результат пульсоксиметрии > 94 % при обычном дыхании;
2. Адекватная функция костного мозга: абсолютное число нейтрофилов \geq 500/мкл, число тромбоцитов \geq 20000/мкл, гемоглобин > 80 г/л;
3. Адекватная функция печени: уровни АЛТ и АСТ < 5-ти норм;

4. Адекватная функция почек: клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин/1,73 м².

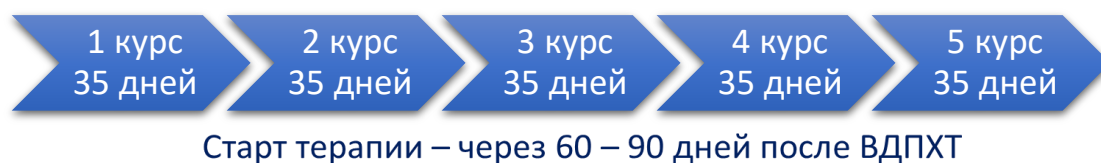


Рисунок 25. Терапевтический план постконсолидации ремиссии для пациентов группы высокого риска

Сопроводительная терапия

На начальном этапе терапии, как правило, возникает нейропатическая боль, и перед каждой инфузией антиGD2 антител требуется премедикация анальгетиками, в том числе внутривенными опиоидами. Для лечения боли рекомендуется тройная терапия, включающая неопиоидные анальгетики (в соответствии с руководствами ВОЗ), габапентин и опиоиды. Индивидуальные дозы препаратов могут широко варьировать.

1. Неопиоидные анальгетики, такие как парацетамол и/или ибупрофен, должны постоянно использоваться во время лечения.

2. Габапентин назначается за три дня начала инфузии антиGD2 антител по следующей схеме:

День -3: 10 мг/кг/сут в один прием;

День -2: 20 мг/кг/сут (по 10 мг/кг в 2 приема);

День -1 – день 10: 30 мг/кг/сут (по 10 мг/кг в 3 приема);

День +11: 20 мг/кг/сут (по 10 мг/кг в 2 приема);

День +12: 10 мг/кг/сут в один прием;

День +13: отмена препарата.

Максимальная однократная доза габапентина составляет 30 мг.

3. Опиоидные анальгетики

Терапия опиоидами является обязательным стандартом во время инфузии антиGD2 антител.

Инфузия морфина осуществляется в следующем режиме:

- 1) Болюсное введение в дозе 0,02–0,05 мг/кг/ч, начиная за 2 часа до инфузии антиGD2 моноклональных антител.
- 2) Непрерывная инфузия со скоростью 0,03 мг/кг/ч в течение всего времени введения антиGD2 антител (240 часов).
- 3) Постепенное (на 20% в сутки) снижение дозы морфина после окончания инфузии антиGD2 антител.

После постепенной отмены внутривенного морфина в случае тяжёлой нейропатической боли по мере необходимости может применяться пероральный морфина сульфат (0,2 – 0,46 мг/кг через каждые 4 – 6 часов). При умеренной нейропатической боли может использоваться пероральный трамадол.

4. Антигистаминные средства:

Премедикация антигистаминными средствами (например, дифенгидрамин) должна выполняться в виде внутривенных инъекций примерно за 20 минут до начала каждой инфузии антиGD2 антител. Рекомендуются повторять введение антигистаминных средств через каждые 4–6 часов по мере необходимости во время инфузии антиGD2 антител.

Кроме нейропатической боли, несмотря на применение премедикации, на инфузию препарата могут развиваться такие тяжелые реакции, как синдром высвобождения цитокинов, анафилактические реакции, синдром повышенной проницаемости капилляров. Синдром высвобождения цитокинов, как правило, проявляется в течение нескольких минут или часов после начала первой инфузии и характеризуется системными симптомами (лихорадка, гипотензия и крапивница). Анафилактическая реакция также может развиваться уже в течение первых нескольких минут после начала инфузии и чаще всего характеризуется бронхоспазмом и крапивницей. Синдром повышенной проницаемости капилляров связан с утратой сосудистого тонуса и экстравазацией белков плазмы и жидкости во внесосудистое пространство. Он

развивается в течение нескольких часов после начала терапии. Данный синдром отмечен гипотензией и тахикардией.

Ниже представлен алгоритм действий врача при возникновении нежелательных явлений (рис. 26).

Инфузию моноклональных антител следует остановить при возникновении периферической двигательной нейропатии 2 ст., моторной или сенсорной нейропатии 3 ст., офтальмотоксичности 3 ст., анафилактической реакции 3–4 ст. и гипонатриемии 4 ст. При появлении любой нежелательной реакции 1 – 2 ст. инфузию необходимо снизить до 50% с возобновлением последней после купирования осложнений. В случаях появления гиперчувствительности, офтальмотоксичности, капилляротоксичности, реакции 3 – 4 ст. инфузия должна быть прекращена (рис. 26).



Рисунок 26. Алгоритм действий врача при возникновении нежелательных явлений

2.8. Оценка результатов лечения

Критериями ответа на противоопухолевое лечение у больных с нейробластомой представлены в таблице 13 [83]:

Таблица 13. Критерии ответа на лечение

Полная ремиссия	-тотальное исчезновение опухоли с отсутствием проявлений болезни; - катехоламины в моче в норме.
Очень хороший частичный ответ	- первичная опухоль уменьшилась на 90 - 99%; - нет проявлений со стороны метастазов; - катехоламины в моче в норме; - отсутствуют остаточные поражения костного мозга.
Частичный ответ	- уменьшение размеров опухоли на 50 - 90%; - количество метастазов уменьшилось более, чем на 50% и нет более, чем одного очага поражения костного мозга.
Смешанный ответ	- нет новых поражений; - уменьшение первичной опухоли и метастазов на 50 - 90%; - увеличение любого из существовавших очагов <25 %.
Стабилизация	- отсутствие новых очагов; - уменьшение очагов менее, чем на 50 %; - увеличение любого из существовавших очагов на менее, чем 25 %.
Прогрессирование	- появление любого нового опухолевого очага; - увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; - ранее непораженный костный мозг содержит опухолевые клетки.

2.9. Статистические методы обработки материала

2.9.1. Описательная статистика

Вся информация о пациентах была внесена в базу данных Microsoft Excel, которая предоставляла возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать данные. При помощи

программ Microsoft Excel и Statistica Version 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, а также выполнялись расчеты. Модуль "Описательная статистика" позволял определить используемые описательные статистики общего характера, такие как медиана, среднее значение и стандартное отклонение, квартильный размах, доверительные интервалы для среднего, а также другие специальные описательные статистики. Для оценки статистической значимости изменений использовался парный коэффициент Стьюдента, при этом область отклонения нулевой гипотезы определялась уровнем значимости $p < 0,05$.

Также была проведена оценка чувствительности, специфичности и точности, а также построение ROC-кривых ([R]eceiver [O]perating [C]haracteristic - операционная характеристика приемника). Для построения характеристических кривых был использован пакет программ "MedCalc" версии 20.1.4. Для определения точек отсечения по ROC использовался метод Йодена.

2.9.2. Анализ выживаемости

Выживаемость пациентов была исследована с использованием метода Каплана-Майера. При помощи Логрангового критерия были обнаружены различия в показателях выживаемости. В рамках данного исследования эффективность лечения в определенный период времени была оценена по следующим критериям:

1. Общая выживаемость – это промежуток времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины либо до последнего запланированного посещения.

2. Бессобытийная выживаемость – это промежуток времени от начала лечения до проявления любого "негативного" события или до последнего запланированного посещения в случае его отсутствия. Под "негативным" событием понимается прогрессирование заболевания, отсутствие полной ремиссии после завершения лечения, рецидив, смерть от любых причин, а

также возникновение вторичной опухоли или других серьезных осложнений, угрожающих жизни пациента.

3. Специфическая выживаемость (СВ) определяется как период времени от начала лечения до смерти от прогрессирования основного заболевания или до последнего запланированного посещения в случае его отсутствия.

Глава 3. Результаты собственного исследования

3.1. Отдаленные результаты лечения нейробластомы

Средний период наблюдения па пациентами составил 42 ± 4 мес (медиана — 30 мес).

Показатели выживаемости всей группы пациентов представлены на рисунке 27 и в таблице 14.

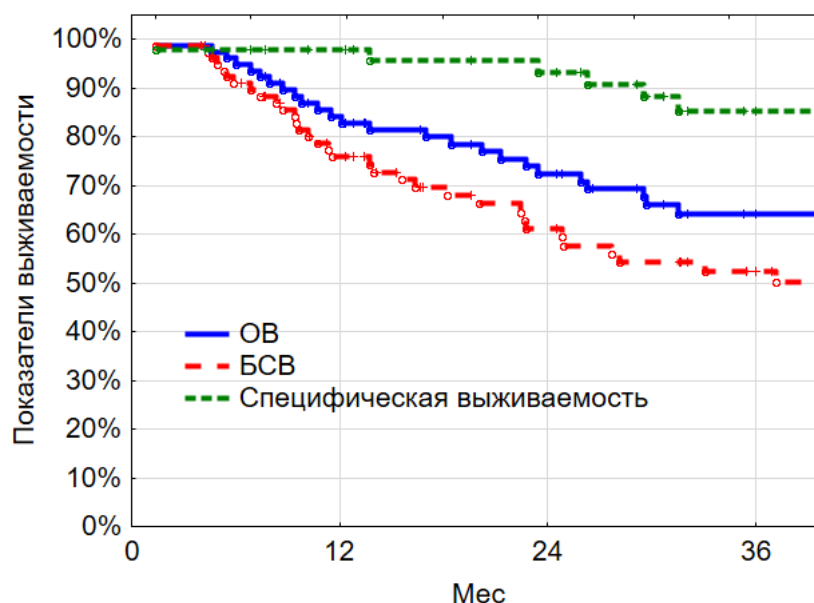


Рисунок 27. Показатели выживаемости пациентов с нейробластомой

Общая годовичная выживаемость составила $84,2 \pm 4,2\%$, 2-летняя — $72,4 \pm 5,3\%$, 3-летняя — $64,3 \pm 5,8\%$, бессобытийная — $75,8 \pm 5\%$, $61,2 \pm 6\%$ и $52,2 \pm 6,3\%$ соответственно, специфическая — $87,8 \pm 3,8\%$, $76,7 \pm 5,1\%$ и $71,3 \pm 5,6\%$ соответственно (табл. 12).

Таблица 14. Показатели годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов с нейробластомой (%)

Показатели выживаемости	Годичная	2-летняя	3-летняя
ОВ	$84,2 \pm 4,2$	$72,4 \pm 5,3$	$64,3 \pm 5,8$
БСВ	$75,8 \pm 5$	$61,2 \pm 6$	$52,2 \pm 6,3$
Специфическая	$87,8 \pm 3,8$	$76,7 \pm 5,1$	$71,3 \pm 5,6$

3.2. Группа низкого риска рецидива/прогрессирования (группа наблюдения)

3.2.1. Общая характеристика пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска рецидива/прогрессирования

В группу наблюдения было стратифицировано 11 (13,8%) пациентов. При распределении по полу отмечено незначительное превалирование лиц женского пола (соотношение девочки: мальчики составило 1,2: 1). Возраст больных варьировал от 2 до 19 мес (среднее значение $6 \pm 1,8$ мес). Наиболее частой локализацией опухоли являлись надпочечники (6 или 55,5% случаев), симпатические ганглии забрюшинного пространства были поражены у 3 (27,3%) пациентов, заднего средостения — у 2 (18,2%) детей (рис. 28).



Рисунок 28. Локализация первичной опухоли у пациентов группы низкого риска

Четыре (36,4%) пациента имели 4S стадию заболевания, у остальных была диагностирована 1 стадия (63,6%).

Ген NMYC у всех пациентов, первично стратифицированных в низкую группу риска рецидива/прогрессирования, не был амплифицирован,

однако у трех больных обнаружена делеция 1p (потеря гетерозиготности в локусе 1p36).

Уровень NSE в дебюте заболевания у пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования варьировал от 20 до 86 нг/мл (среднее значение составило 39,2 нг/мл) (рис. 28). У 3 (27,3%) детей NSE был выше верхней границы нормы (рис. 29).

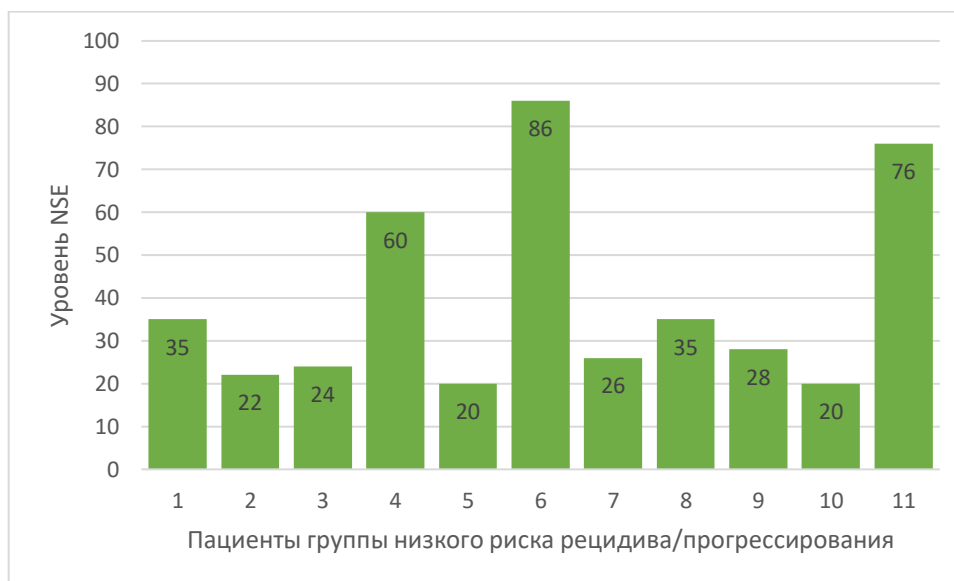


Рисунок 29. Уровень NSE в дебюте заболевания у пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования

Для пациентов группы наблюдения, имеющие благоприятные генетические характеристики, высокую частоту спонтанной регрессии, реверсию в более доброкачественный вариант – ганглионеврому, высокую чувствительность к системному противоопухолевому лечению имеют более высокие показатели выживаемости. Важным является деэскалация терапевтических воздействий с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения.

3.2.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска рецидива/прогрессирования

Всем пациентам первично рассматривался вопрос проведения оперативного этапа лечения, объем которого определялся консилиумом детских онкологов, хирургов и специалистов по лучевой диагностике. Если предполагаемый риск развития постоперационных осложнений был низким, то было показано удаление образования. Если же риск последствий оперативного лечения был высоким, то было допустимо проведение частичной резекции опухоли либо проведение только биопсии образования с целью морфологической верификации патологического процесса.

Инициальным методом лечения у 7 (63,6%) пациентов был хирургический этап удаления первичной опухоли. У большинства из них (5 или 45,5%) операция была радикальной, в 2 случаях (18,2%) выполнено нерадикальное удаление опухоли. Биопсия была проведена у 4-х (36,4%) детей.

Лапаротомический доступ был применен у 36,4% (n = 4), лапароскопический у 9,1% (n = 1), торакотомический в 18,2% (n = 2) случаях.

Гистологически в 63,6% (n = 7) случаев опухоль представляла собой низкодифференцированную нейробластому, по 18,2% (n = 2) были верифицированы дифференцированная НБ и ганглионейробластома (рис. 30).



Рисунок 30. Гистологический тип опухоли у детей группы низкого риска

Отсутствие ЖУС и локального прогрессирования злокачественной опухоли позволили нам 9 (81,8%) пациентов в послеоперационном периоде оставить под динамическим наблюдением. Наличие ЖУС было зафиксировано у одного больного с интраканальным распространением опухоли, в связи с чем согласно принципам лечения пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования, ему проведен курс полихимиотерапии (блок N4). Рестадирование в последующем показало дальнейшее прогрессирование злокачественного заболевания до 4 стадии, вследствие чего ребенок был переведен в группу высокого риска рецидива/прогрессирования. Еще у одной девочки через 21 мес наблюдения отмечено локальное прогрессирование, ей в отдаленном периоде было выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме удаления образования.

3.2.3. Отдаленные результаты лечения пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования

Период наблюдения за пациентами составил 40 ± 10 мес (медиана 26 мес).

Общая выживаемость детей этой группы была $83,3 \pm 15,2\%$, бессобытийная — $75 \pm 15,3\%$, при этом специфическая выживаемость составила 100% (рис. 31).

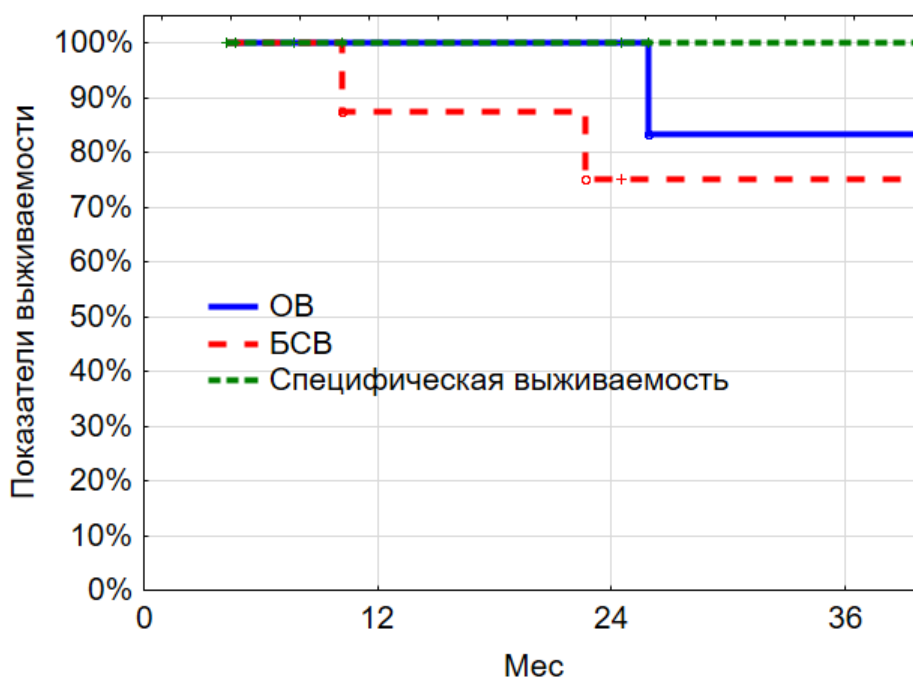


Рисунок 31. Показатели выживаемости пациентов, стратифицированных в группу низкого риск рецидива/прогрессирования

В табл. 15 представлены данные о годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования. Общая годичная и 2-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя — $83,3 \pm 15,2\%$, бессобытийная годичная, 2-летняя и 3-летняя — $87,5 \pm 11,7\%$, $75 \pm 15,3\%$ и $75 \pm 15,3\%$ соответственно, специфическая — 100% (табл. 13).

Таблица 15. Показатели годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования

Показатели выживаемости	Годичная	2-летняя	3-летняя
ОВ	100	100	$83,3 \pm 15,2$
БСВ	$87,5 \pm 11,7$	$75 \pm 15,3$	$75 \pm 15,3$
Специфическая	100	100	100

3.3. Группа среднего риска рецидива/прогрессирования

3.3.1. Общая характеристика пациентов, первично

стратифицированных в группу среднего риска

рецидива/прогрессирования

В группу среднего риска рецидива/прогрессирования был включен 21 (26,3%) пациент.

Не было отмечено значимых преобладаний между девочками ($n = 11$) и мальчиками ($n = 10$) – 1,1: 1. Средний возраст данной группы составил 31 ± 8 мес (диапазон от 3 мес до 13 лет). Наиболее частой локализацией первичной опухоли также, как и в группе наблюдения, было забрюшинное пространство (14 пациентов или 66,7%): в надпочечниках (6 или 28,6%) и симпатических ганглиях (8 или 38,1%). В 23,8% ($n = 5$) опухоль локализовалась в заднем средостении, в 9,5% ($n = 2$) – в малом тазу (рис. 32).

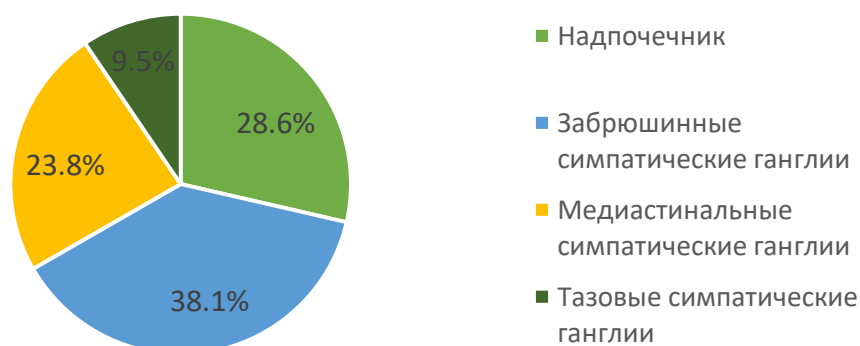


Рисунок 32. Локализация опухоли у пациентов средней группы риска рецидива/прогрессирования

Клиническая картина была разнообразной. Общая симптоматика была представлена немотивированными подъемами температуры (5 или 23,8%), потливостью (один или 4,8%), эмоциональной лабильностью (3 или 14,3%). Синдром Вернера – Моррисона, связанный с повышенной

секрецией вазоактивного интестинального полипептида и проявляющийся тошнотой, рвотой, диареей и гипертензией, выявлен в 4 (19%) случаях. Локализация в средостении у 2 (9,5%) больных сопровождалась кашлем и другими дыхательными расстройствами, у одного (4,8%) — синдромом Горнера. В 7 (33,3%) случаях опухоль на разных уровнях в зависимости от локализации прорастала в спинномозговой канал, что привело к нарушению функции тазовых органов у 5 (23,8%) пациентов, парезу в нижних конечностях — у 2 (9,5%) детей. Регионарное лимфогенное метастазирование выявлено у 11 (52,4%) больных: шейно-надключичная и внутригрудная лимфаденопатия диагностирована у 2 (9,5%), забрюшинная — у 9 (42,9%) пациентов. Гематогенный метастазы локализовались в печени (3 случая или 14,3%), легких (один или 4,8%), костях (2 или (9,5%) и костном мозге (4 или 19%).

В группе среднего риска рецидива/прогрессирования превалировала 2 (7 детей или 33,3%) и 3 (8 пациентов или 38,1%) стадии заболевания, несколько реже были диагностированы 4 (5 или 23,8%) и 1 (один больной или 4,8%) стадии (рис. 33).

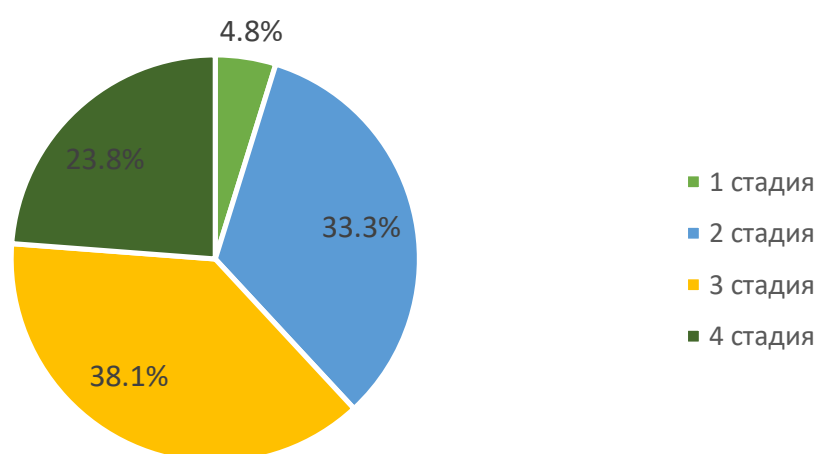


Рисунок 33. Стадии заболевания пациентов, первично стратифицированных в группу среднего риска рецидива/прогрессирования

Уровень ЛДГ в дебюте заболевания у пациентов данной группы варьировал от 65 до 1220 нг/мл, среднее значение составило 348,6 нг/мл (рис. 34).

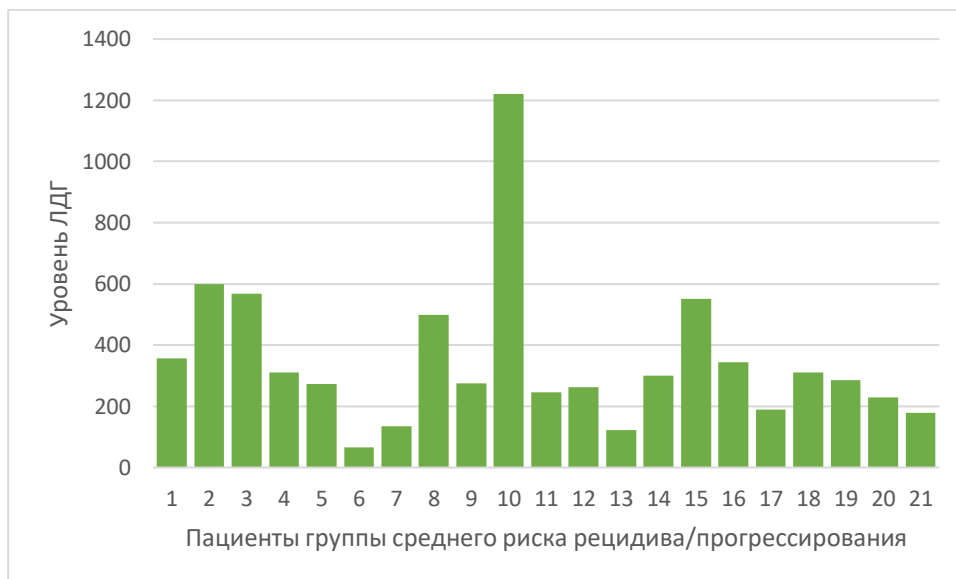


Рисунок 34. Уровень ЛДГ у пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в дебюте заболевания

У всех пациентов уровень NSE превышал верхнюю границу нормы, варьируя от 16 до 1176 нг/мл, среднее значение составило 134,6 нг/мл (рис. 35).



Рисунок 35. Уровень NSE у пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в дебюте заболевания

Большая часть пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования имели гистологический вариант нейробластомы, бедной шванновской стромой: недифференцированная диагностирована у одного (4,8%) пациента, низкодифференцированная — у 5 (23,8%), дифференцированная — у 7 (33,3%) детей. У остальных пациентов диагностирована нодулярная ганглионейробластома (3 или 14,3%) и ганглионейробластома, состоящая преимущественно из созревающих или зрелых ганглиозных клеток (5 или 23,8%).

У одного (4,8%) пациента выявлена del 1p.

3.3.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу среднего риска рецидива/прогрессирования

Хирургическое лечение в дебюте заболевания, направленное на удаление первичной опухоли, было выполнено у 3 (14,3%) больных. Далее пациентам проводилось системное противоопухолевое лечение.

Отсроченное хирургическое вмешательство после интенсивной противоопухолевой терапии, направленной на уменьшение объема

первичной опухоли и увеличение возможности радикального удаления, было проведено у 18 (85,7%) больных: после 2-х курсов ПХТ операция выполнена 2 (9,5%) пациентам, после 3-х курсов – одному (4,8%) ребенку, после 4-х курсов – 4 (19%) детям и после 6-го курса – 11 (52,4%) (рис. 36).

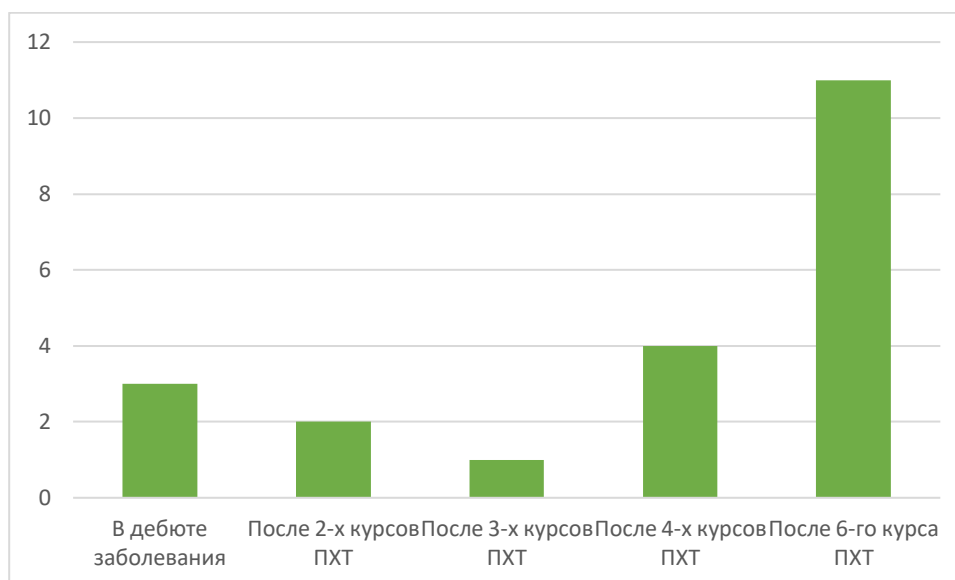


Рисунок 36. Сроки проведения оперативного этапа лечения у пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования

Объем полной резекции опухоли удалось выполнить 14 (66,7%) пациентам. В 7 (33,3%) случаях удаление опухоли было нерадикальным (R+).

У 3 (14,3%) детей применен лапароскопический доступ, что дало возможность добиться быстрого восстановления в послеоперационном периоде, хорошего косметического эффекта и продолжения полихимиотерапии с соблюдением тайминга. Интраоперационная кровопотеря была незначительной (менее 50 мл). Послеоперационный период дети провели уже в профильном отделении. Болевой синдром отсутствовал. На 2-е сутки пациенты уже были активизированы.

В связи с нерадикальным характером оперативного вмешательства 7 (33,3%) больным на этапе консолидации ремиссии на остаточную опухолевую ткань была подключена дистанционная лучевая терапия.

3.3.3. Отдаленные результаты лечения пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования

Период наблюдения за пациентами составил 73 ± 11 мес (медиана 67 мес).

За период наблюдения у одного пациента на фоне индукционного лечения было диагностировано прогрессирование заболевания. Интенсификация программы позволила добиться длительной ремиссии с реверсией опухоли из низкодифференцированного варианта в ганглионейробластому. Период наблюдения за данной пациенткой составляет 187 мес. У 4 (19%) пациентов развился ранний диссеминированный рецидив заболевания, что и стало причиной их гибели.

Общая выживаемость детей этой группы составила $94,4 \pm 5,4\%$, бессобытийная — $79,2 \pm 9,3\%$, специфическая выживаемость — $94,4 \pm 5,4\%$ (рис. 37).

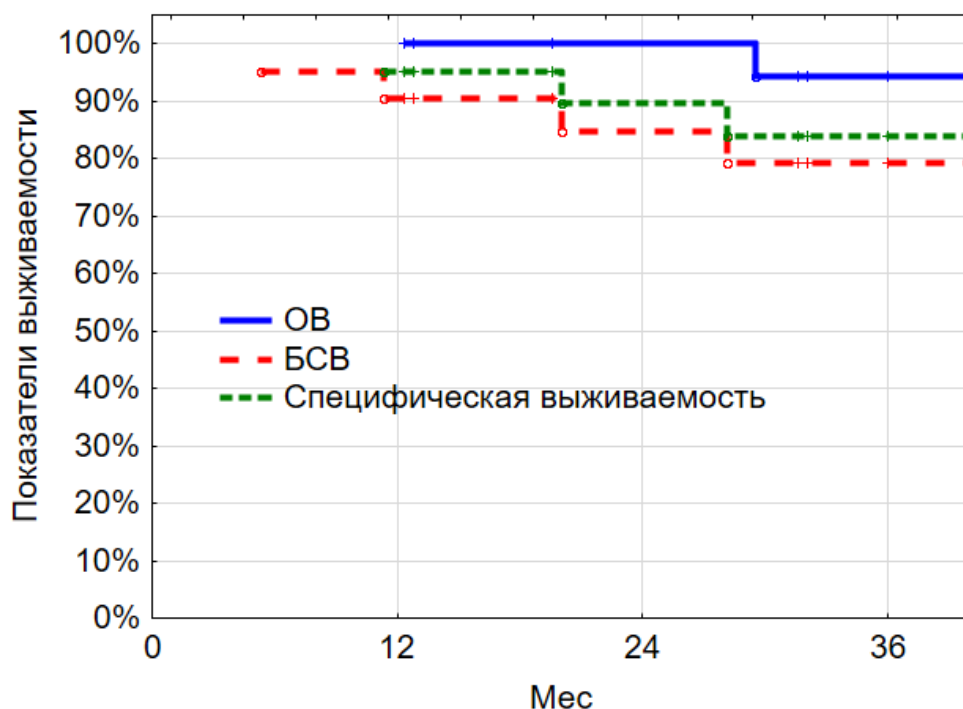


Рисунок 37. Показатели выживаемости пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования

В таблице 16 представлены данные о годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования. Общая годичная выживаемость составила 100%, 2- и 3-летняя — $94,4 \pm 5,4\%$, бессобытийная — $90,5 \pm 6,4\%$, $84,8 \pm 8,1\%$ и $79,2 \pm 9,3\%$ соответственно, специфическая годичная и 2-летняя — 100%, 3-летняя — $94,4 \pm 5,4\%$ (табл.14).

Таблица 16. Показатели годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования (%)

Показатели выживаемости	Годичная	2-летняя	3-летняя
ОВ	100	$94,4 \pm 5,4$	$94,4 \pm 5,4$
БСВ	$90,5 \pm 6,4$	$84,8 \pm 8,1$	$79,2 \pm 9,3$
Специфическая	100	100	$94,4 \pm 5,4$

3.4. Группа высокого риска рецидива/прогрессирования

3.4.1. Общая характеристика пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

В группу высокого риска рецидива/прогрессирования были стратифицированы 48 пациентов.

Девочек было несколько больше, чем мальчиков (31 или 64% vs 31 или 36%).

Средний возраст группы составил 44 ± 4 мес (диапазон от 2 мес до 11 лет).

Наиболее частой локализацией первичной опухоли было забрюшинное пространство (44 пациента или 91,7%): в надпочечниках — 18 или 37,5% или симпатических ганглиях — 26 или 54,2%. У 3 (6,3%) пациентов источником опухоли были ганглии заднего средостения. К сожалению, у одного (2,1%) ребенка первичная локализация не была визуализирована (рис. 38).

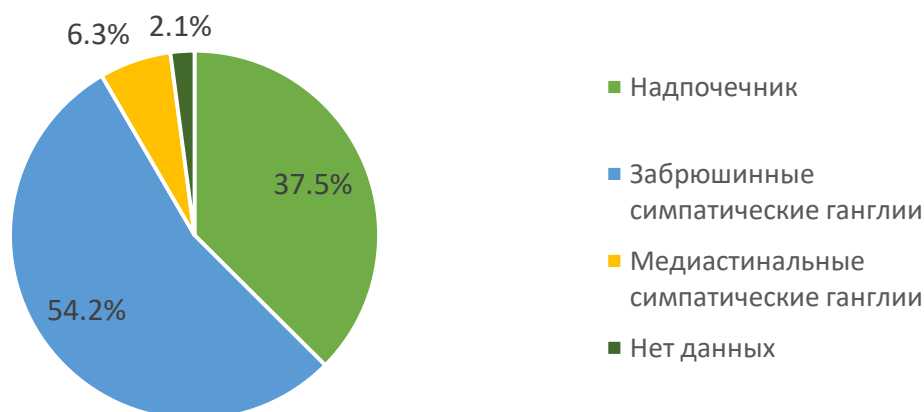


Рисунок 38. Локализация опухоли у пациентов высокой группы риска рецидива/прогрессирования

В данной стратификационной группе из общей симптоматики выявлены немотивированные подъемы температуры (16 или 33,3%),

эмоциональная лабильность (11 или 23%), потливость (6 или 12,5%). Синдром Вернера-Моррисона выявлен у 16 (33,3%) детей. Локализация в средостении у одного (2,1%) больного сопровождалась кашлем и другими дыхательными расстройствами, у одного (2,1%) — синдромом Горнера. Интраканальное распространение опухоли диагностировано у 10 (20,8%) детей, при этом нарушение функции тазовых органов выявлено у 3 (6,3%) пациентов, парез в нижних конечностях — у 3 (6,3%) детей. Локализация метастатического поражения лимфатических узлов была следующей: шейно-надключичная лимфаденопатия диагностирована у 18 (37,5%) пациентов, подключичная — у 5 (10,4%), внутригрудная — у 10 (20,8%), забрюшинная — у 39 (81,3%) и паховая — у 2 (4,2%) детей.

Гематогенные метастазы локализовались в ретробульбарной клетчатке (6 случаев или 12,5%), костях (как правило, это были множественные поражения) и костном мозге (37 или 77,1%).

Практически у всех пациентов (46 или 95,8%) была диагностирована 4 стадия заболевания и лишь у 2 (4,2%) — 3 стадия.

Уровень ЛДГ в дебюте заболевания у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования варьировал от 230 Ед/л до 6368 Ед/л (среднее значение составило 840 Ед/л) (рис. 39).



Рисунок 39. Уровень ЛДГ у пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в дебюте заболевания

Показатель маркера NSE составлял от 18 до 2000 нг/мл (среднее значение — 327 нг/мл), т.е. в 100% случаев превышал верхнюю границу нормы (рис. 40).

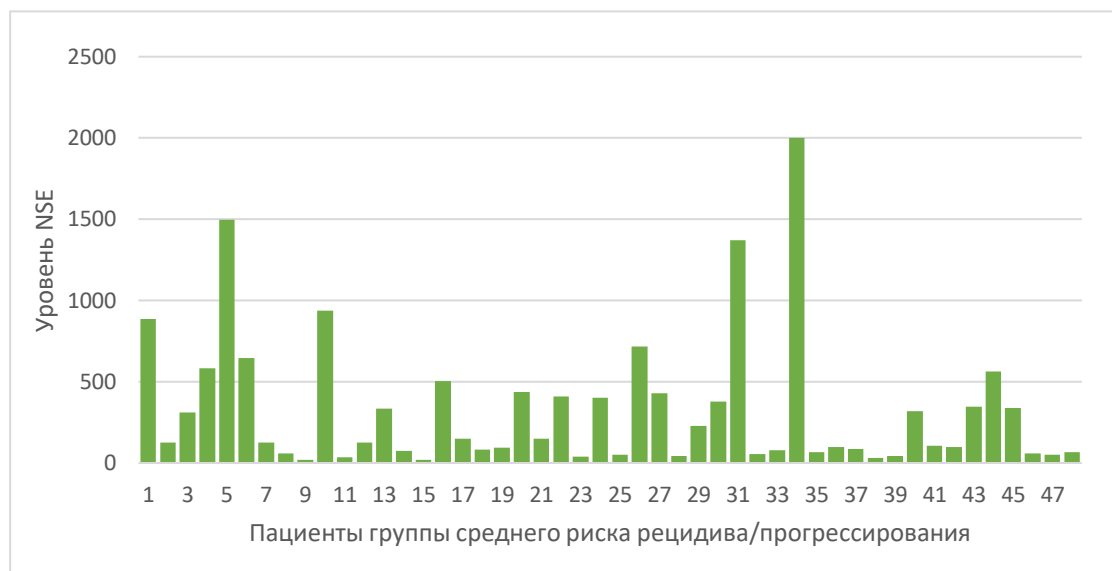


Рисунок 40. Уровень NSE у пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в дебюте заболевания

У четверти пациентов (12 или 25%) была выявлена амплификация NMYC онкогена. Еще у 12,5% (n = 6) обнаружена делеция короткого плеча 1 хромосомы.

К сожалению, на этапе индукционного лечения у четверти пациентов (12 или 25%) отмечено прогрессирование основного заболевания, в связи с чем хирургический этап им был отложен.

Санация костного мозга на фоне индукционной лекарственной терапии была достигнута лишь у 24 (50%) пациентов: после 2 цикла — у 4 (8,3%), после 3 — у 7 (14,6%), после 4 — у 9 (18,8%), после 5 — у 2 (4,2%) и после 6 — у 4 (4,2%) детей (рис. 41)

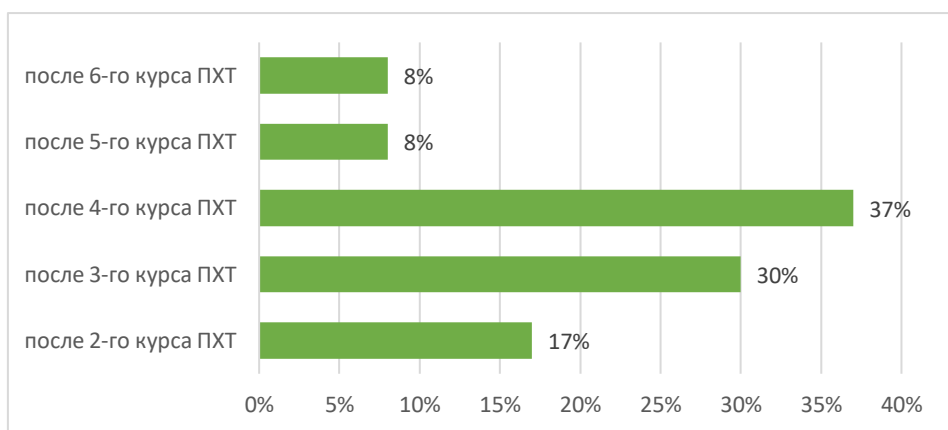


Рисунок 41. Сроки санации костного мозга у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

3.4.2. Терапия пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

Хирургическое лечение было проведено лишь 36 (75%) пациентам, при этом 6 (17%) выполнено удаление образования уже в дебюте заболевания. После 2 цикла ПХТ был прооперирован один (2,1%) пациент, после 4 — 8 (16,7%), после 5 — 4 (8,3%) и после 6 цикла индукции — 17 (35,4%) (рис. 42).

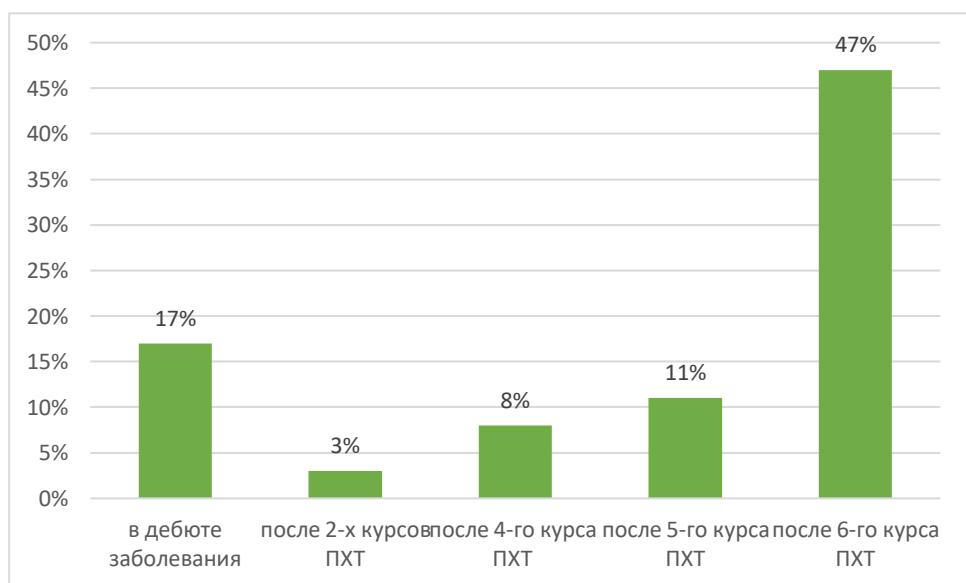


Рисунок 42. Сроки проведения оперативного вмешательства

Метод лапароскопической резекции опухоли был применен у 28% (n = 10) детей.

В 21 (58,3%) случае объем оперативного вмешательства был полным, у 15 (41,7%) детей операция ограничилась субтотальным удалением опухоли.

Интраоперационная кровопотеря была незначительной и составила менее 100 мл.

Морфологический диагноз недифференцированной нейробластомы был установлен у 7 (14,6%) пациентов, низкодифференцированной — у 26 (54,2%), дифференцированной — у 6 (12,5%), в 9 (18,8%) случаях выявлена ганглионейробластома, состоящая преимущественно из созревающих или зрелых ганглиозных клеток (рис. 43).

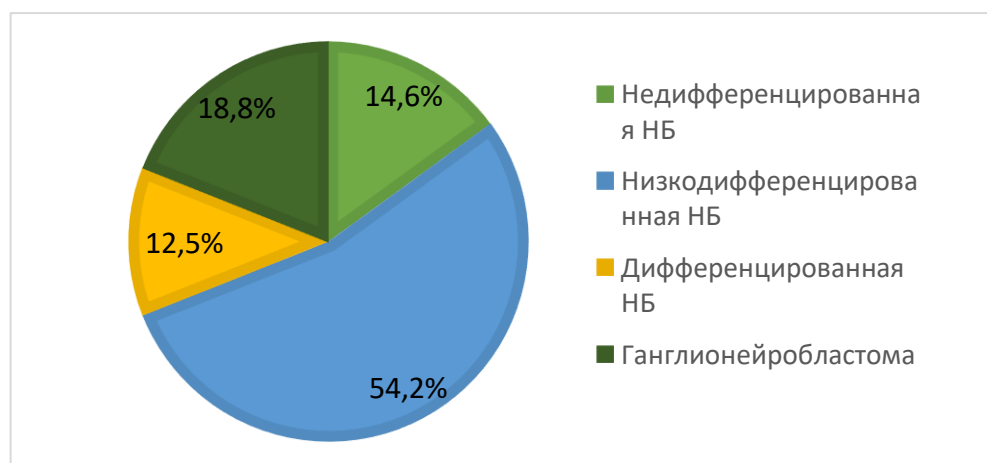


Рисунок 43. Гистологический диагноз пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования

Этап консолидации ремиссии с применением высокодозной химиотерапии был применен у 31 (64,6%) пациента.

Перед этапом ВД ПХТ статус «полная ремиссия» имели 15 (48,4%) детей, «частичная ремиссия» — 12 (38,7%), «стабилизация» — 4 (12,9%) ребенка.

3.4.3. Отдаленные результаты терапии пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования

Период наблюдения за пациентами составил 29 ± 3 мес (от 1 до 83 мес). Медиана равна 23 мес.

Общая выживаемость пациентов этой группы составила $50 \pm 7,7\%$, бессобытийная — $37,3 \pm 8,1\%$ и специфическая — $58,3 \pm 7,8\%$ (рис. 44)

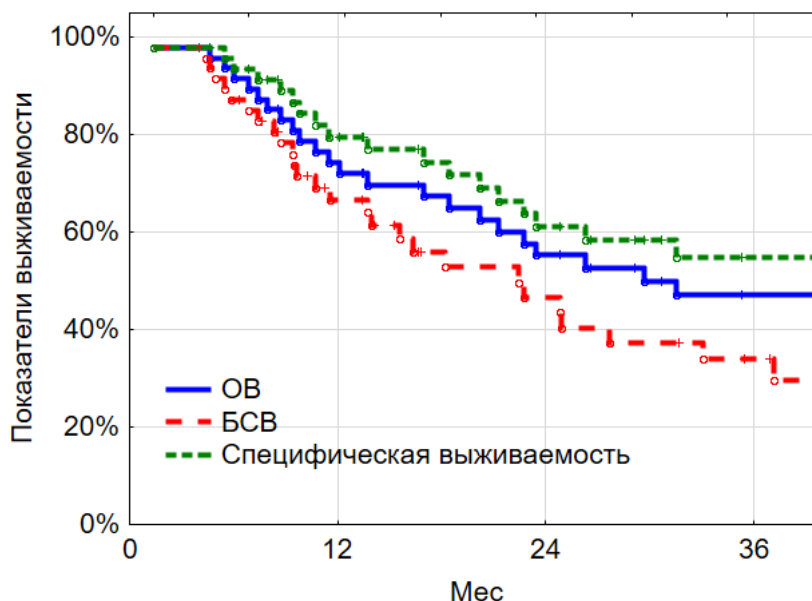


Рисунок 44. Показатели выживаемости пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

В таблице 17 представлены данные о годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Общая годичная выживаемость составила $74,2 \pm 6,4\%$, 2-летняя — $55,3 \pm 7,5\%$, 3-летняя — $50 \pm 7,7\%$, бессобытийная — $66,6 \pm 7,1\%$, $46,6 \pm 8,1\%$ и $37,3 \pm 8,1\%$ соответственно, специфическая — $79,6 \pm 6,1\%$, $61,1 \pm 7,7\%$ и $54,9 \pm 8,1\%$ соответственно (табл. 17).

Таблица 17. Показатели годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования (%)

Показатели выживаемости	Годичная	2-летняя	3-летняя
ОВ	74,2 ± 6,4	55,3 ± 7,5	50 ± 7,7
БСВ	66,6 ± 7,1	46,6 ± 8,1	37,3 ± 8,1
Специфическая	79,6 ± 6,1	61,1 ± 7,7	54,9 ± 8,1

3.4.4. Этап консолидации ремиссии: высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Single-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 19 (63,3%) пациентам, tandem — 6 (20%), у 6 (19,4%) больных в качестве трансплантата использовался материал от гаплоидентичного донора.

Мальчиков было 20 (64,5%), девочек — 11 (35,5%) (табл. 18). Возраст пациентов колебался от 2 мес до 11 лет (средний возраст составил 50 ± 5 мес) (табл. 16).

Амплификация МУСН обнаружена у 9 (29%) пациентов, другие aberrации (del 1p, del 11q) — у 5 (16,1%) (табл. 18).

Перед этапом ВДПХТ статус «полная ремиссия» имели 15 (48,4%) детей, «частичная ремиссия» — 12 (38,7%), «стабилизация» — 4 (12,9%) ребенка (табл. 18).

Таблица 18. Характеристика пациентов группы высокого риска рецидива прогрессирувания, получивших ВДПХТ с ТГСК (n = 31)

Характеристики	Значение
Средний возраст на момент диагностирования	4,1 года (0–11 лет)
Пол	
Мальчики	20 (64,5%)
Девочки	11 (35,5%)
Биологические маркеры	
MYCN-статус	9 (29%)
Др. аберрации	5 (16,1%)
Методы лечения	
Миелоаблятивная терапия	31 (100%)
Анти-GD2 mAb	17 (54,8%)
ЛТ	5 (16,1%)
Статус заболевания перед ТГСК	
ООО (ПР + ЧР)	27 (87,1%)
СБ	4 (12,9%)
Эффективность первичного лечения	
Поздняя санация костного мозга	10 (32,3%)
Рецидив	12 (38,7%)

Проведенный ROC анализ показал, что санация костного мозга после 5-го курса и позже считается неблагоприятным в отношении специфической выживаемости фактором ($p = 0,01$) (рис. 45). Больных с поздней санацией костного мозга было 10 (32,3%).

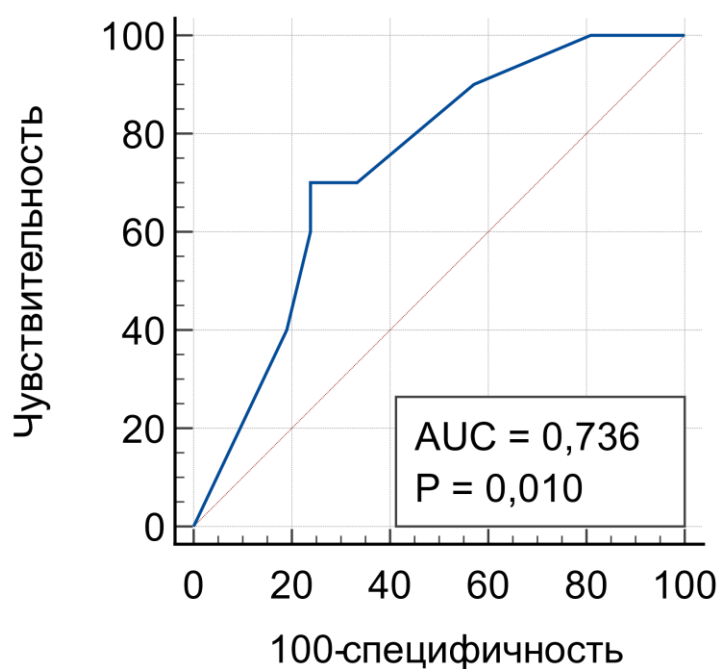


Рисунок 45. ROC анализ определения ассоциативного критерия
(cut-off > 5)

На рисунке 46 представлены режимы кондиционирования single-трансплантации: TreoMel (Threosulfan, Melfalan) и СЕМ (Carboplatine, Etoposide, Melfalan). Первый режим получили 5 (26,3%) пациентов, второй – 14 (73,7%).

TreoMel

Дни		-5	-4	-3	-2
Треосульфан	14 мг/м ² /сут	*	*	*	
Мелфалан	140 мг/м ² /сут				*

СЕМ

Дни		-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
Мелфалан	45 мг/м ² /сут	*	*	*	*			
Этопозид	40 мг/м ² /сут					*		
Карбоплатин	500 мг/м ² /сут					*	*	*

Рисунок 46. Режимы кондиционирования при single ВДПХТ с аутоТГСК

В таблице 19 представлен режим кондиционирования при аллоТГСК.

Таблица 19. Режимы кондиционирования при ВДПХТ с аллоТГСК

Препарат	Доза	Суммарная доза
Флударабин	25-40 мг/м ² /сут	124-200 мг/м ²
Тиотепа	2 x 5 мг/кг 1 день	2 x 5 мг/кг
Мелфалан	60-70 мг/м ² /сут 2 дня	120-140 мг/м ²

В 96,8% случаев после проведения высокодозной полихимиотерапии у детей развились осложнения (табл. 20). Во всех случаях (100%) была диагностирована гематологическая токсичность 4 ст.

Кроме гематологической токсичности, выявлены негематологические осложнения (табл. 20). Инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые) осложнения диагностированы в 24 (96%) случаях после аутоТГСК и в 6 (100%) после аллогенной ТГСК (аллоТГСК). Геморрагический синдром развился у 5 (20%) пациентов после аутоТГСК и у 3 (50%) после аллоТГСК (табл. 18). В 20 (80%) и в 6 (100%) случаев после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно диагностирован мукозит. Сердечно-сосудистые осложнения выявлены в 3 (12%) и 2 (33,3%) наблюдениях после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно (табл. 20). Неврологические нарушения диагностированы только после ВДПХТ с аутоТГСК (3 или 12%), равно как нарушения слуха — только после химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (2 или 33,3%). Почечная и печеночная токсичность в 3 раза чаще были диагностированы после ВДПХТ с аллоТГСК (4 или 16% vs 3 или 50% и 8 или 32% vs 5 или 83,3% соответственно).

Таблица 20. Нежелательные осложнения особого интереса

Осложнения	Общее количество n (%)	АутоТГСК n (%)	АллоТГСК n (%)	p
Осложнения				
- Да	30 (96,8)	24 (96)	6 (100)	0,6185
- Нет	1 (3,2)	1 (4)	-	
Инфекционные осложнения*	30 (96,8)	24 (96)	6 (100)	0,6185
Геморрагический синдром (3 – 4 ст.)	8 (25,8)	5 (20)	3 (50)	0,3755
Мукозит (3 – 4 ст.)**	26 (83,9)	20 (80)	6 (100)	0,2337
Сердечно-сосудистые осложнения***				
- Кардиомиопатия	5 (16,1)	3 (12)	2 (33,3)	0,5634
- Изменения ЭКГ	24 (77,4)	18 (72)	6 (100)	0,1448
Неврологические нарушения	3 (9,7)	3 (12)	-	0,3865
Почечная недостаточность****	7 (22,6)	4 (16)	3 (50)	0,3339
Печеночная токсичность (3-4 ст.)*****	13 (41,9)	8 (32)	5 (83,3)	0,0717
Аномальная аудиограмма	2 (6,5)	-	2 (33,3%)	0,0911

*Включая катетер-ассоциированные инфекции, энтероколиты, аноректальные инфекции, фебрильную нейтропению, инфекцию кожи, сепсис

**Включая эзофагит, гастрит, стоматит, энтероколит, в т. ч. тифлит, боли в животе, диарею

***Включая остановку сердечной деятельности, систолическую дисфункцию левого и правого желудочков

****Включая повышение креатинина и острое повреждение почек

*****Включая пациентов с гипербилирубинемией, асцитом 3 ст и выше, болевым синдромом, увеличением веса, портальной гипертензией

Средний срок приживления аутологичного трансплантата отмечен на 11-е сутки (диапазон от 9 до 15 дней) (рис. 47).

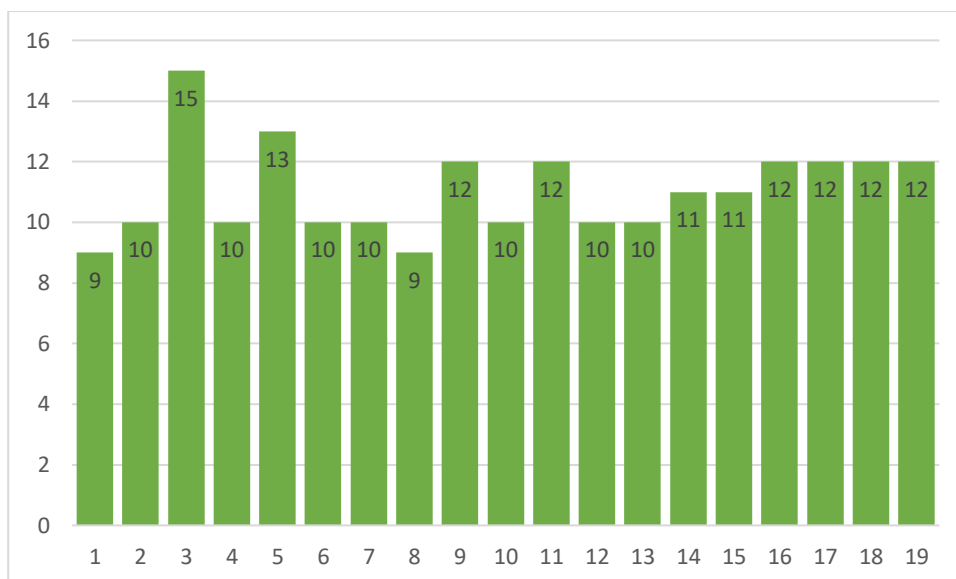


Рисунок 47. Срок приживания трансплантата после аутоТГСК

Средний показатель приживания аллогенного трансплантата — на 14-е сутки (диапазон от 11 до 16 дней) (рис. 48).

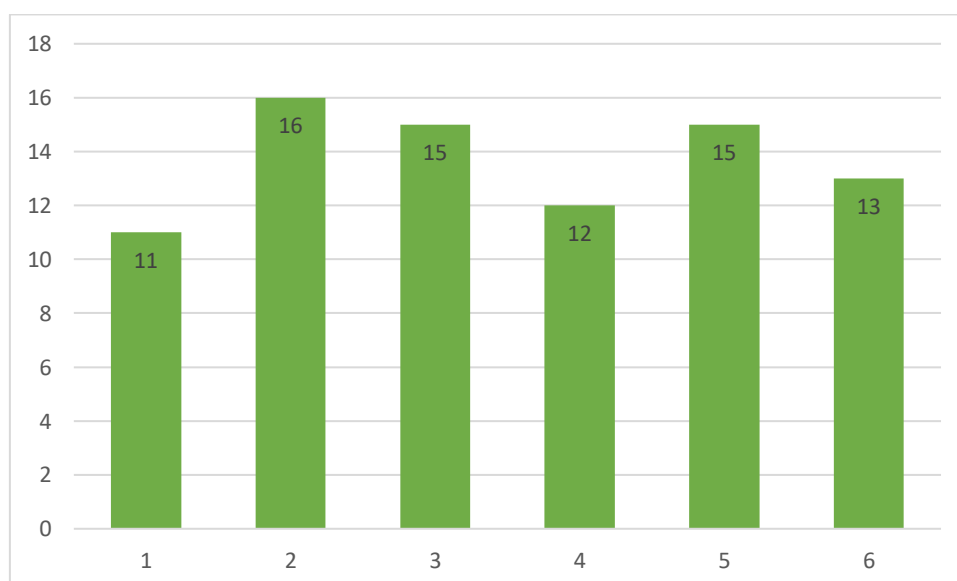


Рисунок 48. Срок приживление трансплантата после гаплоТГСК

Показатели выживаемости пациентов, не получивших в качестве консолидации высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией гемопоэтических клеток ($n = 23$), и получивших ее ($n = 31$) представлены в таблице 21.

Таблица 21. Показатели выживаемости групп без/с ВПХТ с аутоТГСК

Показатели выживаемости	Группа без ВПХТ с аутоТГСК	Группа с ВПХТ с аутоТГСК	p
ОВ	11,1 ± 7,4	67,3 ± 9,7	0,00389
БСВ	15,6 ± 5,4	50,3 ± 11,7	0,00023
Специфическая выживаемость	14,9 ± 9,6	77,7 ± 8,9	0,00001

Показатели общей, бессобытийной и специфической выживаемости, значимо отличались в исторической и контрольной группах (11,1 ± 7,4% vs 67,3 ± 9,7%, 15,6 ± 5,4% vs 50,3 ± 11,7% и 14,9 ± 9,6% vs 77,7 ± 8,9% соответственно (табл.21).

3.4.5. Этап консолидации ремиссии: толерабельность тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) ВДПХТ с аутоТГСК.

Нами была предпринята попытка включения опции тандемной ВДПХТ с аутоТГСК в программу терапии детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Целью стала оценка безопасности и анализ результатов использования тандемной высокодозной полихимиотерапии на этапе кондиционирования. В анализ были включены сведения о 5 пациентах. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotера, [C]yclophosphamide – тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan – карбоплатин, этопозид, мелфалан) (рис. 49).

ТС

Дни		-7	-6	-5	-4	-3	-2
Тиотепа	300 мг/м ² /сут	*	*	*			
Циклофосфамид	1500 мг/м ² /сут			*	*	*	*

СЕМ

Дни		-7	-6	-5	-4
Мелфалан	60 мг/м ² /сут	*	*	*	
Этопозид	300 мг/м ² /сут	*	*	*	*
Карбоплатин	375 мг/м ² /сут	*	*	*	*

Рисунок 49. Режимы кондиционирования при тандемной ВДПХТ с аутоТГСК

Основная информация о пациентах представлена в табл. 20. Средний возраст больных составил 5 лет (от 2 до 11 лет). Согласно INRGSS все пациенты имели стадию М. У половины из них выявлена амплификация MYCN. Все включенные дети перед проведением ВДПХТ имели статус болезни «полная ремиссия» (табл. 22). Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве.

Таблица 22. Характеристика пациентов

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	муж	муж	муж	муж	муж
Возраст, лет	2	11	6	2	5
Гистологическое заключение	Недифференцированная нейробластома	Недифференцированная нейробластома	Недифференцированная нейробластома	Недифференцированная нейробластома	Недифференцированная нейробластома
Локализация метастазов	Лимфатические узлы (регионарные), костный мозг	Лимфатические узлы (регионарные и отдаленные), костный мозг	Лимфатические узлы (регионарные), костный мозг	Лимфатические узлы (регионарные и отдаленные), костный мозг, кости	Лимфатические узлы (регионарные и отдаленные), костный мозг
MYCN статус	Аmplифицирован	Не амплифицирован	Не амплифицирован	Аmplифицирован	Не амплифицирован
Эффективность индукции	Полная ремиссия	Полная ремиссия	Полная ремиссия	Полная ремиссия	Полная ремиссия



Рисунок 50. Программа лечения пациентов, стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

Программа терапии представлена на рисунке 50. Пациенты получили 6 блоков полихимиотерапии индукционного лечения согласно протоколу NB2004 (N5/N6 в альтернирующем режиме); всем им выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления образования забрюшинного пространства; после завершения консолидации больным проводилась иммунотерапия антиGD2 моноклональными антителами в конкомитантном режиме с дифференцировочной терапией. В связи с достижением полного ответа на индукционную терапию этап локальной лучевой терапии не был показан (табл. 23). Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условиях ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составлял 30 дней. На 5-й день после трансплантации стволовых клеток пациент начинал получать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лечение продолжалось до восстановления уровня гранулоцитов $> 1000/\mu\text{L}$. Среднее количество CD34+ клеток, инфузируемых после первой и второй ВДПХТ, составило $1,9 \times 10^6$ и $1,2 \times 10^6/\text{кг}$ соответственно. Средний период восстановления уровня нейтрофилов после первой и второй ВДПХТ – 11 и 13 дней соответственно (табл. 23). Среднее количество введенных CD34+ клеток было $5,82 \times 10^6$ и $4,76 \times 10^6/\text{кг}$ при первой и второй трансплантации соответственно. Средний период восстановления уровня гранулоцитов был равен 10 и 12 дням после первой и второй трансплантации гемопоэтических стволовых клеток соответственно (табл. 23).

Таблица 23. Детальное описание консолидации

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
ТС					
Дозы препаратов - Тиотепа -Циклофосфамид	200 мг №3 380 мг №4	300 мг №3 500 мг №4	180 мг №3 350 мг №4	200 мг №3 250 мг №4	200 мг №3 380 мг №4
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кл/кг)	5,43	6,35	6	5,5	5,8
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+11	+9	+13	+9	+11
Ранние осложнения	-	Оральный мукозит 2 ст.	-	-	-
СЕМ					
Дозы препаратов - Карбоплатин - Этопозид - Мелфалан	300 мг №4 230 мг №4 50 мг №3	375 мг №4 300 мг №4 60 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кл/кг)	4,2	6,35	3	5,5	5,6
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+10	+10	+14	+12	+12
Ранние осложнения	Оральный мукозит 2 ст.	Увеличение уровня креатинина, оральный мукозит	Оральный мукозит 2 ст.	Оральный мукозит 2 ст.	Оральный мукозит 2 ст.
Поздние осложнения	Тугоухость 2-1 ст.	-	Тугоухость 2-1 ст.	-	=
Статус на момент последнего наблюдения	жив	жив	жив	умер	жив
Продолжительность наблюдения (мес)	13	42	46	62	15

Всем пациентам удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у первых трех пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. У пациента 4 через 3 года наблюдения развился диссеминированный рецидив заболевания, что и стало причиной его гибели. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 35 мес (диапазон от 13 до 62 мес).

Негематологическая токсичность 3 – 4 ст. наблюдалась у всех пациентов после СЕМ кондиционирования и у двух пациентов после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у всех пациентов после СЕМ и у одного пациента после ТС. Для купирования данных изменений использовалась поддерживающая терапия, включающая парентеральное питание и обезболивающее лечение; мукозиты разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов. У пациента 2 наблюдалось увеличение показателя креатинина 1 ст. в сыворотке крови на 3-й день схемы СЕМ. Использование адекватной гидратации в режиме гиперинфузии и форсированного диуреза привело к восстановлению почечной функции уже на 6-й день. У 2-х пациентов (пациенты 1 и 3) в отдаленном периоде диагностирована тугоухость 1-2 ст.

Режим кондиционирования обычно выходит за рамки толерантности костного мозга пациента (миелоаблативный), что означает невозможность восстановления кроветворения без сохраненных гемопоэтических стволовых клеток. Однако существуют субмиелоаблативные схемы ВДПХТ, в которых восстановление стволовых клеток не является абсолютно необходимым для приживания трансплантата, они используются для ускорения выздоровления, снижения токсичности и интервала между курсами химиотерапии. Выделяют определенные критерии, которые могут указывать на подходящие условия для использования аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. К ним относятся:

- 1) химиочувствительная опухоль с хорошим начальным ответом на индукционную химиотерапию, но плохой 3- или 5-летней бессобытийной выживаемостью,
- 2) использование режима ВДПХТ, доза которого может безопасно повышаться за пределы толерантности костного мозга,
- 3) режим ВДПХТ, в котором используется несколько агентов, активных против заболевания, включая, в идеале, агенты, отличные от тех, которые используются в режиме индукции,
- 4) использование оптимальной поддерживающей терапии.

Таким образом, нейробластома группы высокого риска рецидива/прогрессирования представляет собой злокачественное новообразование, в программу которой необходимо включать опцию ВДПХТ с аутоТГСК, поскольку она соответствует первым трем критериям, перечисленным выше.

Возможно, ответом на вопрос о кондиционировании станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива/прогрессирования с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о минимальной остаточной болезни и сведениях о полноте и скорости ответа на лечение).

В ближайшем будущем возможен отказ от высокотоксичных режимов в пользу схем с меньшим профилем осложнений (например, (1) мелфалан и (2) карбоплатин + этопозид + тиотепа; (1) треосульфат + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и консолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли.

Клинический случай

У пациентки 4 лет после дообследования в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, куда она была госпитализирована с жалобами на общую слабость, снижение массы тела и увеличение в объеме живота, была диагностирована низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника (рис. 51) с поражением забрюшинных лимфатических узлов, костей скелета, 4 стадия по INSS группа высокого риска, M-стадия по INRGSS, ген NMYC не амплифицирован, группа неблагоприятного прогноза по H. Shimada.

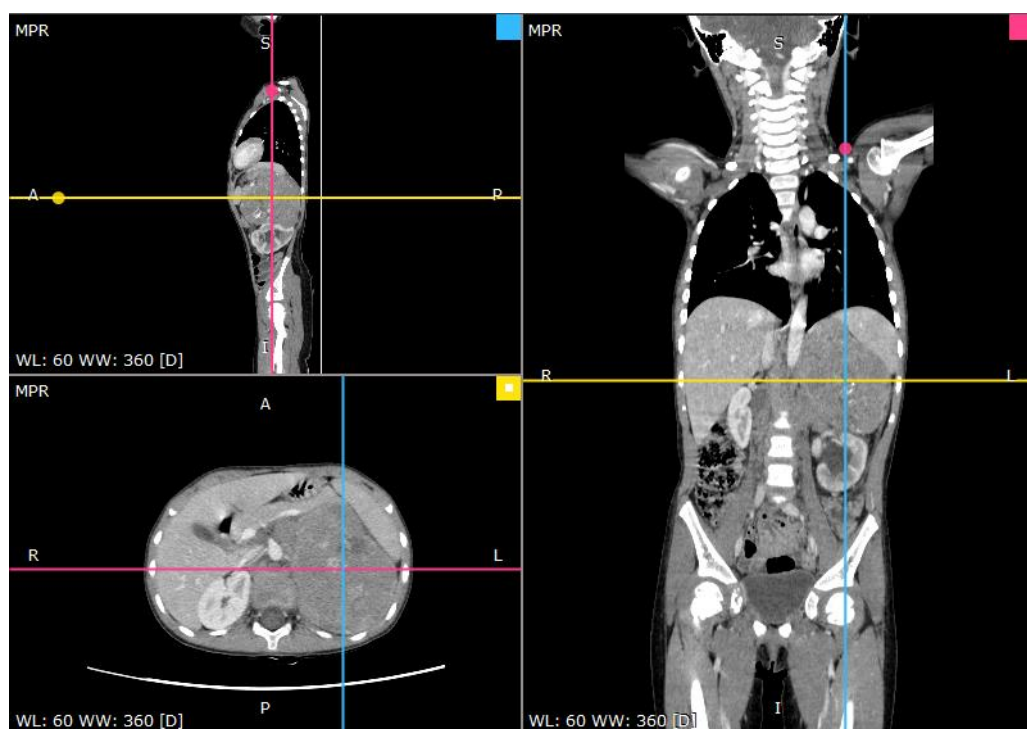


Рисунок 51. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением на момент первичной диагностики: в области левого надпочечника визуализируется образование неоднородной структуры без кальцинатов размерами 94 x 75 x 100 мм

В лабораторных анализах было зафиксировано повышение концентрации нейрон-специфической енолазы до 108,9 нг/мл (норма - от 0 до 16,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы до 311 Ед/л (норма 125–220 Ед/л).

Девочке незамедлительно был начат индукционный этап терапии, блоки N5/N6 (винкристин, карбоплатин, этопозид/винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубицин).

Уже после двух индукционных курсов у пациентки отмечено уменьшение размеров всех метастатических презентаций нейробластомы. Лейкоцитаферез был осуществлен после 3 курсов ПХТ в количестве, достаточном для выполнения тандемной высокодозной полихимиотерапии.

После завершения 5 курса индукционной терапии объем опухоли левого надпочечника уменьшился на 80% – до 57 x 41 x 67 мм (рис. 52).

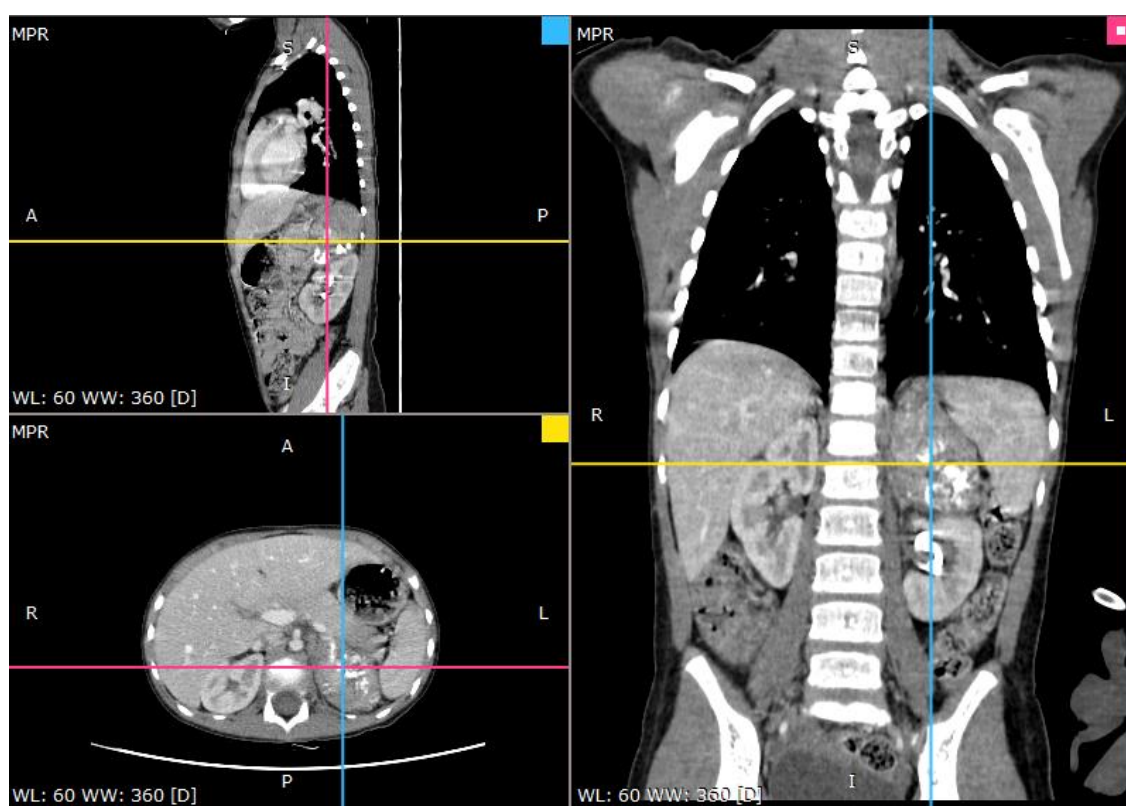


Рисунок 52. КТ органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением, выполненная после 5 курсов индукционной терапии. Уменьшение опухоли на 80%

Одним из этапов индукционной терапии стало хирургическое вмешательство в объеме лапаротомического удаления опухоли левого надпочечника.

Морфологически была подтверждена дифференцирующая нейробластома левого надпочечника с умеренным лечебным патоморфозом в виде созревания, кальцинатов и некроза; опухоль была жизнеспособна на 70%, края резекции были вне опухоли.

Перед проведением этапа консолидации ремиссии после выполнения контрольного обследования у пациентки был зафиксирован статус «полная ремиссия».

При условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации, на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли, в нашем центре была проведена модификация консолидации ремиссии с включением схемы кондиционирования тресульфан + мелфалан, в пользу меньшего профиля осложнений.

Тандемный режим кондиционирования включал в себя схемы ТС и TreoMel ([T]reosulfan, [M]elphalan — тресульфан, мелфалан) (рис. 53).

ТС

Дни		-7	-6	-5	-4	-3	-2
Тиотепа	300 мг/м ² /сут	*	*	*			
Циклофосфамид	1500 мг/м ² /сут			*	*	*	*

TreoMel

Дни		-5	-4	-3	-2
Тресульфан	12 г/м ² /сут	*	*	*	
Мелфалан	140 мг/м ² /сут				*

Рисунок 53. Режимы кондиционирования при тандемной ВДПХТ с аутоТГСК

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условий ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составил 49 дней.

На 1-й день после трансплантации стволовых клеток больная начала получать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лечение продолжалось до восстановления уровня гранулоцитов $> 1000/\mu\text{L}$. Количество CD34+ клеток, инфузируемых после первой и второй ВДПХТ, составило $3,6 \times 10^6$ и $10,0 \times 10^6/\text{кг}$ соответственно. Период восстановления уровня нейтрофилов после первой и второй ВДПХТ — 12 и 11 дней соответственно. Детальное описание консолидации представлено в таблице 24.

Таблица 24. Детальное описание консолидации

Характеристики	Пациентка
ТС	
Дозы препаратов - Тиотепа 300 мг/м ² - Циклофосфамид 1500 мг/м ²	200 мг №3 1100 мг №4
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кл/кг)	3,6
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+12
Осложнения	Агранулоцитоз, анемия 4 ст., тромбоцитопения 4 ст., оральная мукозит 4 ст., мукозит желудочно-кишечного тракта 4 ст. с диарейным синдромом, токсический дерматит на введение тиотепа.
TreoMel	
Дозы препаратов - Треосульфат - Мелфалан	3000 мг № 3 100 мг №1
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кл/кг)	10
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+11
Осложнения	Агранулоцитоз, анемия 4 ст., тромбоцитопения 4 ст., острый энтероколит, активация ЦМВ.

Мониторинг состояния пациентки во время первого курса ВДПХТ с аутоТГСК представлен на рисунке 54.

Мониторинг состояния девочки во время 2-го курса ВДПХТ более подробно представлен на рисунке 55. После проведения 2-го курса ВДПХТ гематологические показатели были полностью восстановлены на 11 день.

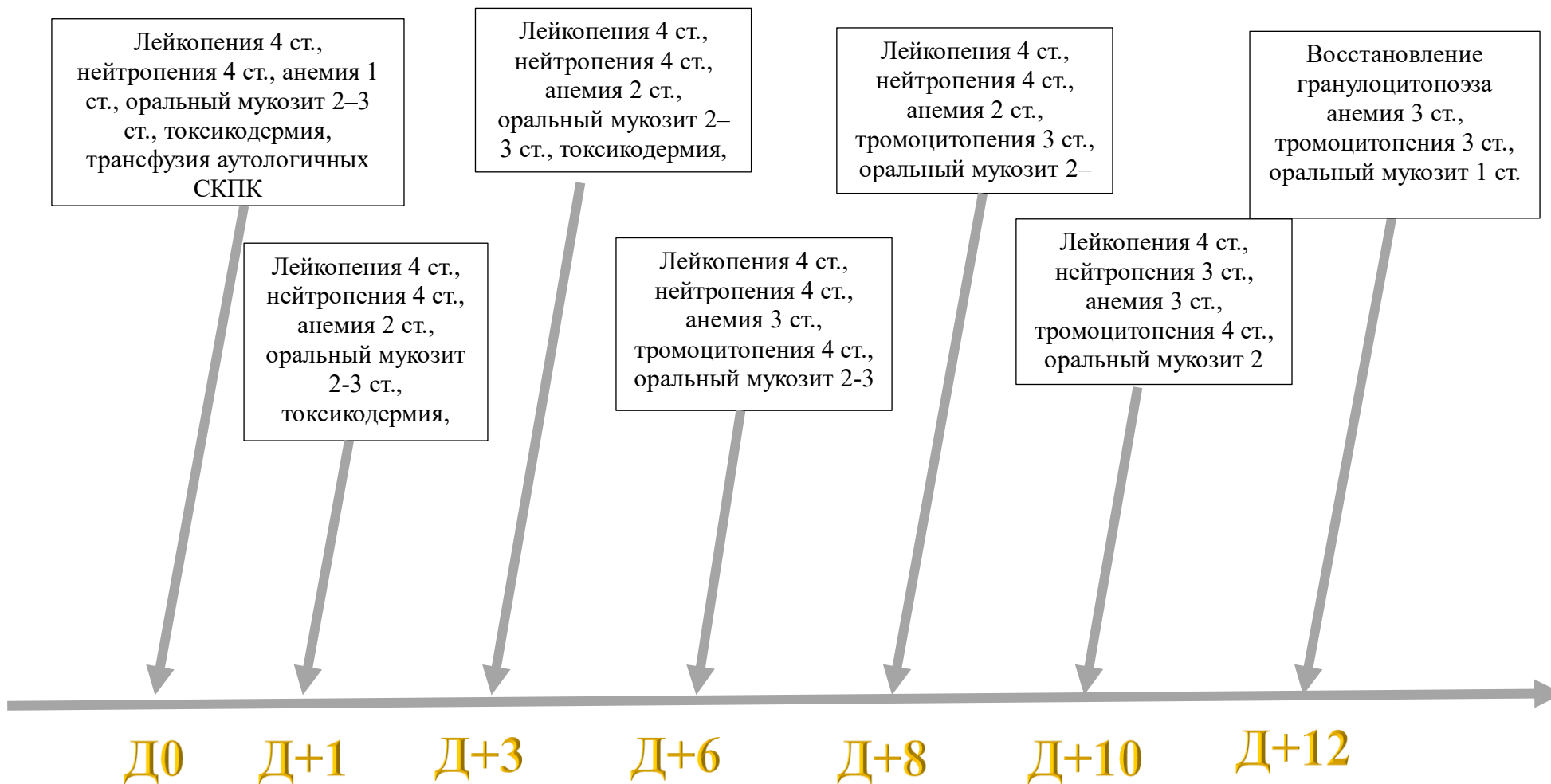


Рисунок 54. Мониторинг состояния пациентки во время 1-го курса ВДПХТ с аутоТГСК

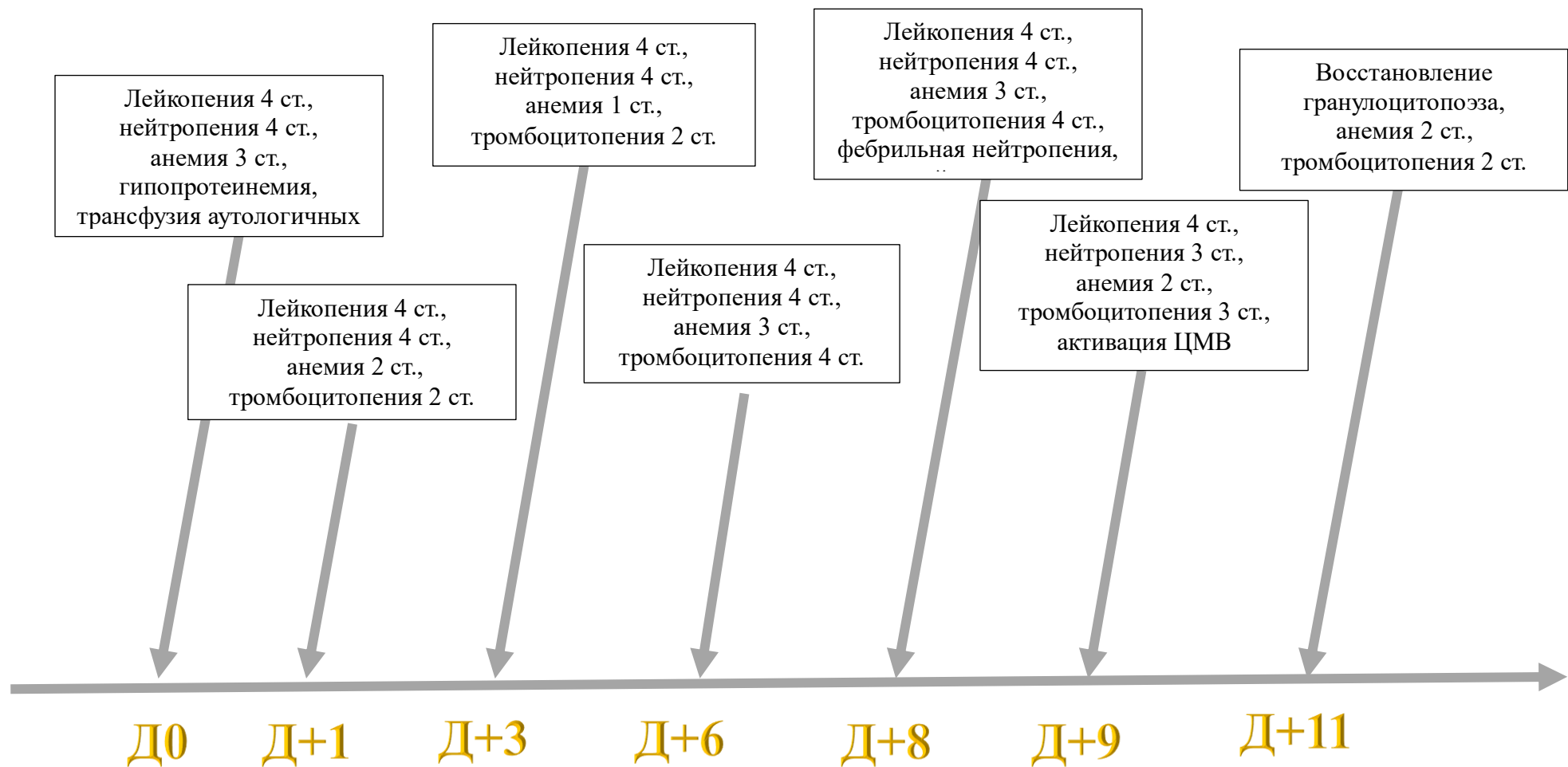


Рисунок 55. Мониторинг состояния пациентки во время 2-го курса ВДПХТ с аутоТГСК

Девочке удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Продолжительность наблюдения за больной составила 10 мес.

К сожалению, ряд ограничений нашего исследования (небольшое число, ретроспективный характер) не позволяют делать однозначные выводы с позиции доказательной медицины, но представленные клинические примеры дают возможность судить о толерантности тандемного режима кондиционирования у больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Отдаленные результаты и токсичность могут быть проверены на проспективном клиническом с более широким охватом исследуемой популяции детей исследовании.

3.4.6. Этап постконсолидации ремиссии: эффективность пассивной иммунотерапии

В исследуемой когорте 13 (27,1%) детям, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, постконсолидационное лечение было интенсифицировано использованием пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.

Основная информация о пациентах представлена в таблице 25. Средний возраст больных составил 4 года (от 1,3 до 11 лет). У 5 (38,5%) из них выявлена амплификация MYCN онкогена. Гистологически опухоль в 8 (61,5%) случаях была представлена низкодифференцированной, в 2 (15,4%) — недифференцированной и в 3 (23,1%) — дифференцированной нейробластомой.

Все дети (100%) перед началом иммунотерапии имели статус болезни «полная ремиссия» (табл. 25). Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве.

Средний показатель начала иммунотерапии после консолидации ремиссии составил 174 дня (диапазон от 37 до 515 дней).

Таблица 25. Характеристика пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования, получивших антиGD2 моноклональные антитела

№	Пол	Возраст	Гистологическое заключение, стадия	ИМУС статус	ВДПХТ, тип	Статус перед постконсолидацией	Этап постконсолидации	Статус после постконсолидации	Осложнения Да/Нет	Период наблюдения (мес)	Текущий статус
1	М	2	Низкодифференцированная, 4 стадия	-	Гапло: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (1 курса)	ПР	Да	12	Умер
2	Ж	1,3	Низкодифференцированная, 4 стадия	+	Гапло: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (4 курса)	Рецидив	Да	24	Умер
3	М	4	Низкодифференцированная, 4 стадия	+	Гапло: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	Рецидив	Да	31	Умер
4	М	2	Низкодифференцированная, 4 стадия	+	Тандем: TC+CEM	ПР	AntiGD2 (4 курса)	Поздний рецидив	Да	47	Умер
5	М	2	Дифференцированная, 4 стадия	-	Auto: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (2 курса)	ПР	Да	73	Жив
6	М	2	Низкодифференцированная, 3 стадия	+	Тандем: TC+CEM	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	60	Жив
7	М	11	Низкодифференцированная, 4 стадия	-	Тандем: TC+CEM	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	53	Жив
8	Ж	2	Низкодифференцированная, 4 стадия	+	Auto: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	Поздний рецидив	Да	64	Жив
9	М	6	Недифференцированная, 4 стадия	-	Тандем: TC+CEM	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	36	Жив
10	М	4	Недифференцированная, 4 стадия	-	Auto: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	29	Жив
11	Ж	5	Дифференцированная, 4 стадия	-	Auto:CE M	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	31	Жив
12	Ж	6	Низкодифференцированная, 4 стадия	-	Auto:CE M	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	26	Жив
13	М	6	Дифференцированная, 4 стадия	-	Auto: Mel-Treo	ПР	AntiGD2 (5 курсов)	ПР	Да	17	Жив

Режим консолидирующей терапии был различным: однократную высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток получили 6 (46,2%) детей, ВДПХТ с гаплогенетическими стволовыми клетками — 3 (23,1%) и тандемную ВДПХТ — 4 (30,8%) пациента (табл. 25). Иммунотерапия антиGD2 моноклональными антителами проводилась в конкомитантном режиме с дифференцировочной терапией 13-цис – ретиноевой кислотой (рис. 56). Это была непрерывная ежедневная инфузия 10 мг/м²/сут в течение 10 дней (суммарная доза 100 мг/м²).

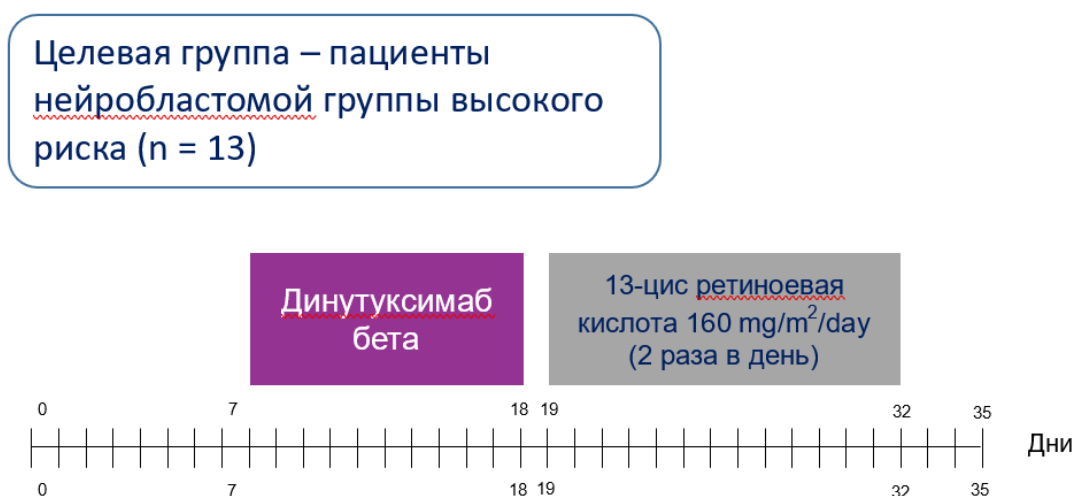


Рисунок 56. Схема постконсолидации пациентов с нейробластомой, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования

Было проведено суммарно 56 курсов иммунотерапии. Количество курсов варьировало от 2 до 5 (среднее количество 4).

Срок начала иммунотерапии колебался от 37 до 515 дней (рис. 57).

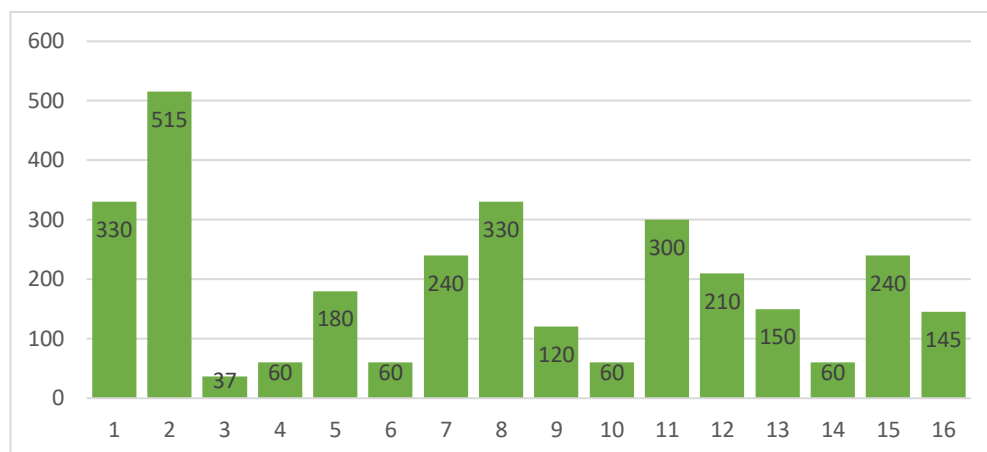


Рисунок 57. Время начала иммунотерапии от Д0 (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток)

При применении терапии моноклональными антителами были выявлены следующие нежелательные явления: наиболее часто отмечен синдром капиллярной токсичности (после 29 курсов или 51,8%), треть курсов сопровождалась синдромом высвобождения цитокинов (20 или 35,7%), после четверти курсов диагностирована диарея (14 или 25%), после 13 (23,2%) циклов выявлена гематологическая токсичность, после 9 (16,1%) и 7 (12,5%) циклов диагностированы болевой синдром и периферическая полинейропатия соответственно, анафилактическая реакция с гипотонией выявлена после 6 (10,7%) курсов иммунотерапии (табл. 26).

Все осложнения не превышали 1–2 ст. (за исключением одного пациента, у которого развился синдром повышенной капиллярной проницаемости 4 ст.). Спектр токсичности был контролируемым, и редукция дозы препарата не потребовалась. В более половине случаев (7 пациентов или 58%) удалось полностью отказаться от применения опиоидных анальгетиков уже после первых 2-х курсов иммунотерапии.

Таблица 26. Нежелательные явления пассивной иммунотерапии

Осложнения	Количество циклов (n = 56)	%
Болевой синдром	9	16,1
Синдром высвобождения цитокинов	20	35,7
Анафилактическая реакция	6	10,7
Синдром повышенной проницаемости капилляров	29	51,8
Периферическая нейропатия	7	12,5
Диарея	14	25
Гематотоксичность	13	23,2

Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у 8 (61,5%) пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 39 ± 5 мес (диапазон от 12 до 73 мес).

Показатели выживаемости были достоверно различны в группах без иммунотерапии (n = 35) и с иммунотерапией (n = 13) (табл. 27). Трехлетняя общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без иммунотерапии составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$, в группе с иммунотерапией — $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$ соответственно (табл. 27).

Таблица 27. Показатели выживаемости без и с иммунотерапией

Показатели выживаемости		ИТ-*	ИТ+**	p
ОВ	годовая	$60,7 \pm 8,9$	$93,3 \pm 6,4$	0,00054
	2-летняя	$34,4 \pm 9$	$93,3 \pm 6,4$	
	3-летняя	$30,6 \pm 8,8$	$76,4 \pm 12,1$	
БСВ	годовая	$51,1 \pm 9,5$	$93,8 \pm 6$	0,00202
	2-летняя	$25,6 \pm 8,8$	$84,4 \pm 10,4$	
	3-летняя	$17 \pm 7,6$	$65,6 \pm 14,2$	
СВ	годовая	$67,9 \pm 8,9$	$93,3 \pm 6,4$	0,00098
	2-летняя	$40,7 \pm 10,1$	$93,3 \pm 6,4$	
	3-летняя	$36,2 \pm 9,9$	$84 \pm 10,6$	

*иммунотерапия не проводилась

**иммунотерапия проводилась

Cut-off для возраста пациентов в исследуемой выборке составила 48 мес (рис. 58).

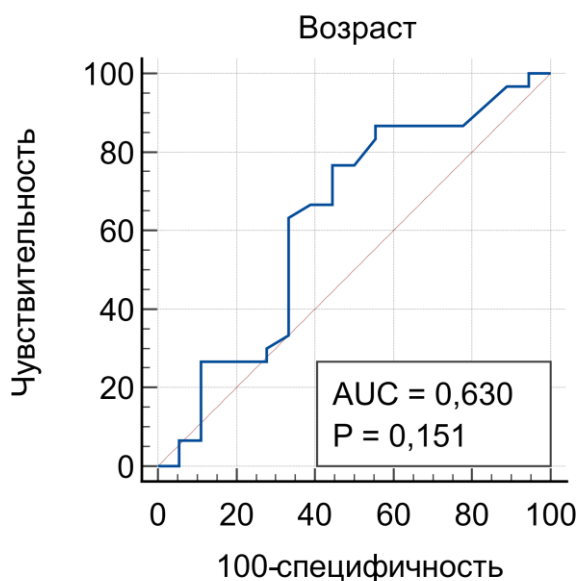


Рисунок 58. ROC анализ для переменной «возраст» (cut-off 48 мес)

В таблицах 28–30 представлен однофакторный анализ предикторов риска развития неблагоприятного исхода в отношении общей, бессобытийной и специфической выживаемости.

Интерпретация полученных данных ограничена небольшими выборками, о чем свидетельствуют «усы» доверительного интервала, особенно в когорте с иммунотерапией. Однако отмечается значимое увеличение (практически в 2 раза) продолжительности жизни в когорте больных, получивших пассивную иммунотерапию (среднее значение 22 и 42 мес соответственно). Представленные блотограммы (рис. 59–61) еще сложны для оценки значимости иммунотерапии на этапе консолидации, но по визуальной картине уже можно предположить, что использование тандемной высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, мужской пол и отсутствие инициального поражения костного мозга увеличивают эффективность использования антиGD2 моноклональных антител.

Таблица 28. Однофакторный анализ предикторов риска развития неблагоприятного исхода (ОВ)

Фактор	ИТ- (%)	ИТ+ (%)	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст ≤ 4 лет > 4 лет	17/21 (81) 7/11 (63,6)	3/7 (42,9) 3/9 (33,3)	0,5294 (0,1186 – 2,3634) 0,5238 (0,1043 – 2,6314)	0,4047 0,4323
Пол Муж Жен	15/20 (75) 9/12 (75)	4/11 (36,4) 2/5 (40)	1,4545 (0,3224 – 6,5624) 0,5333 (0,08355 – 3,4044)	0,6260 0,5063
Гистология после операции Низко- и недифференцированная Дифференцированная	18/21 (85,7) 1/2 (0)	3/8 (50) 1/4 (25)	0,4375 (0,1007 – 1,9003) 1,0000 (0,02483 – 40,2782)	0,2699 1,0000
Поражение костного мозга Нет Да	6/10 (60) 18/22 (81,8)	1/1 (100) 5/15 (33,3)	1,6667 (0,0816 – 31,8709) 0,4074 (0,1241 – 1,3371)	0,7344 0,1386
Амплификация NMYC и др. Отрицательная Положительная	17/25 (68) 7/7 (100)	3/9 (33,3) 3/7 (45,9)	0,4902 (0,1156 – 2,0786) 0,4286 (0,07745 – 2,3715)	0,3334 0,3317
ВД ПХТ Single Tandem	4/10 (40) 0/2 (0)	2/9 (22,2) 1/4 (25)	0,3889 (0,05457 - 2,7716) 1,6667 (0,04766 – 58,2849)	0,3459 0,7782
Поздняя санация костного мозга Нет Да	9/17 (52,9) 5/5 (100)	2/12 (16,7) 4/4 (100)	0,3148 (0,05745 - 1,7252) 1,0000 (0,1558 – 6,42)	0,1830 1,0000

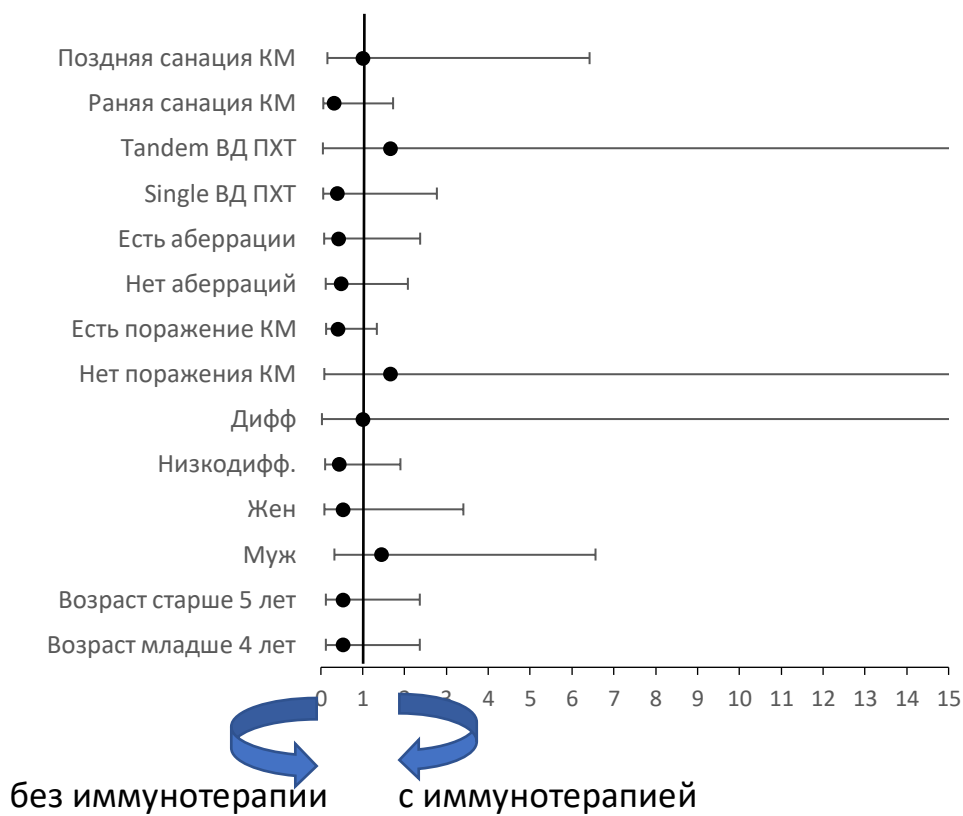


Рисунок 59. Анализ общей выживаемости пациентов без и с иммунотерапией

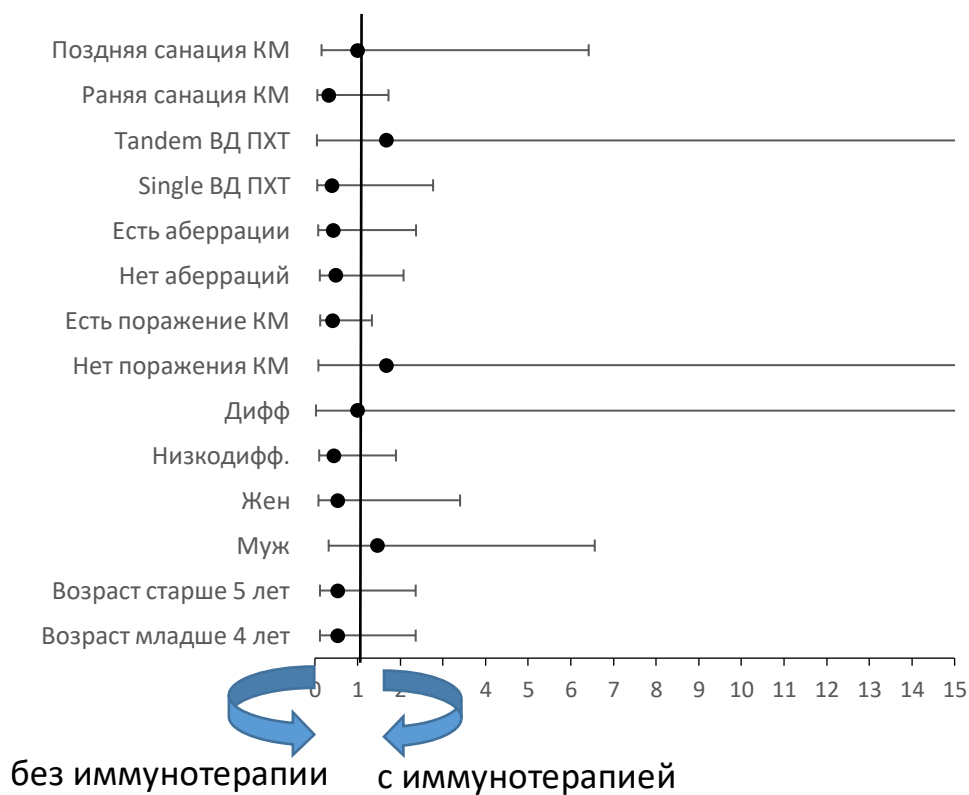


Рисунок 60. Анализ БСВ у пациентов с/без иммунотерапией

Таблица 29. Однофакторный анализ предикторов риска развития любого неблагоприятного события

Фактор	ИТ- (%)	ИТ+ (%)	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст				
≤ 4 лет	17/21 (81)	3/7 (42,9)	0,5294 (0,1186 – 2,3634)	0,4047
> 4 лет	7/11 (63,6)	3/9 (33,3)	0,5238 (0,1043 – 2,6314)	0,4323
Пол				
Муж	15/20 (75)	4/11 (36,4)	1,4545 (0,3224 – 6,5624)	0,6260
Жен	9/12 (75)	2/5 (40)	0,5333 (0,08355 – 3,4044)	0,5063
Гистология после операции				
Низко- и недифференцированная	18/21 (66,7)	3/8 (50)	0,4375 (0,1007 – 1,9003)	0,2699
Дифференцированная	1/2 (50)	1/4 (25)	1,0000 (0,02483 – 40,2782)	1,0000
Поражение костного мозга				
Нет	6/10 (60)	1/1 (100)	1,6667 (0,0816 – 31,8709)	0,7344
Да	18/22 (81,8)	5/15 (33,3)	0,4074 (0,1241 – 1,3371)	0,1386
Амплификация MYCN и др.				
Отрицательная	17/25 (68)	3/9 (33,3)	0,4902 (0,1156 – 2,0786)	0,3334
Положительная	7/7 (100)	3/7 (45,9)	0,4286 (0,07745 – 2,3715)	0,3317
ВДПХТ				
Single	4/10 (40)	2/9 (22,2)	0,3889 (0,05457 - 2,7716)	0,3459
Tandem	0/2 (0)	1/4 (25)	1,6667 (0,04766 – 58,2849)	0,7782
Поздняя санация костного мозга				
Нет	9/17 (52,9)	2/12 (16,7)	0,3148 (0,05745 - 1,7252)	0,1830
Да	15/15 (100)	4/4 (100)	1,0000 (0,1558 – 6,42)	1,0000

Таблица 30. Однофакторный анализ предикторов риска развития неблагоприятного исхода в отношении канцер-специфической выживаемости

Фактор	ИТ- (%)	ИТ+ (%)	ОШ (95% ДИ)	Р
Возраст ≤ 4 лет > 4 лет	14/21 (66,7) 6/11 (54,5)	3/7 (42,9) 2/9 (22,2)	0,7347 (0,1632 – 3,3078) 0,4074 (0,06556 – 2,5316)	0,6880 0,3353
Пол Муж Жен	12/20 (60) 8/12 (66,7)	3/11 (27,3) 2/5 (40)	0,4545 (0,1052 – 1,9642) 0,6 (0,09266 – 3,8852)	0,2910 0,5920
Гистология после операции Низко- и недифференцированная Дифференцированная	15/22 (68,2) 1/2 (50)	3/8 (37,5) 0/4 (0)	0,55 (0,1252 – 2,417) 0,1852 (0,05295 – 6,4761)	0,4286 0,3524
Поражение костного мозга Нет Да	5/10 (50) 15/22 (68,2)	1/1 (100) 4/15 (26,7)	2 (0,1024 – 39,0809) 0,4074 (0,1241 – 1,3371)	0,6476 0,1386
Амплификация MYCN и др. Отрицательная Положительная	14/25 (56) 6/7 (85,7)	2/9 (22,2) 3/7 (42,9)	0,3968 (0,075 – 2,0997) 0,5 (0,08799 – 2,8411)	0,2769 0,4342
ВДПХТ Single Tandem	3/10 (30) 0/2 (0)	2/9 (22,2) 1/4 (25)	0,7407 (0,09994 – 5,4903) 1,6667 (0,04766 – 58,2849)	0,7690 0,7782
Поздняя санация костного мозга Нет Да	6/17 (35,3) 14/15 (93,3)	2/12 (16,7) 3/4 (75)	0,4722 (0,08102 – 2,7522) 0,8036 (0,1521 – 4,2464)	0,4041 0,7968

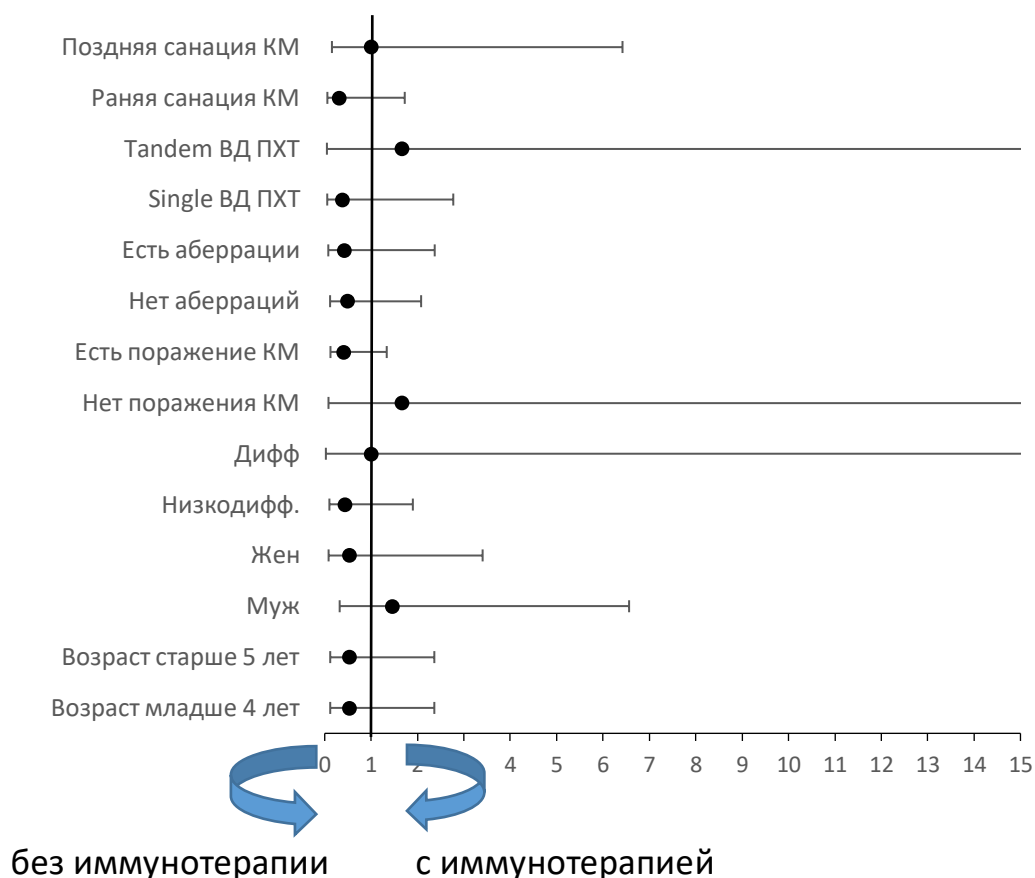


Рисунок 61. Анализ специфической выживаемости пациентов с/без иммунотерапии

На сегодняшний день современные протоколы, включающие индукционную полихимиотерапию, хирургическую резекцию опухоли, высокодозную химиотерапию с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, локальное облучение, пассивную иммунотерапию и дифференцировочные агенты, повысили показатели выживаемости пациентов с нейробластомой до 70 – 80%. Выживаемость детей при использовании менее интенсивных режимов химиотерапии и опций лечения не превышала 10–15%.

Проблемы «неудач» всегда возникали в когорте пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, лечение которой на сегодняшний день проводится с использованием эскалированных лечебных нагрузок. На этапе индукции с целью максимального уменьшения опухолевой нагрузки традиционно используется интенсивная многокомпонентная химиотерапия и хирургическая резекция первичной опухоли. На данном этапе

приблизительно у 80% пациентов можно получить частичную ремиссию, а у 20% – даже полный ответ. В фазу консолидации используется высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальная лучевая терапия. Фаза постконсолидации включает таргетную иммунотерапию моноклональными антителами, направленными против мишени GD2 на поверхности опухолевых клеток, и 13-цис-ретиноевую кислоту (изотретиноин) в качестве дифференцирующего агента.

В диссертационном исследовании предложена попытка усовершенствования режима консолидации путем применения двухзвеньевой (тандемной) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Возможно, ответом на вопрос о кондиционировании станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива/прогрессирования с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о минимальной остаточной болезни и сведениях о полноте и скорости ответа на лечение). В ближайшем будущем возможен отказ от высокотоксичных режимов в пользу схем с меньшим профилем осложнений (например, (1) мелфалан и (2) карбоплатин + этопозид + тиотепа; (1) треосульфан + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли.

Поверхностный гликолипидный антиген GD2 гомогенно экспрессирован на 100% клеток нейробластомы. Моноклональные антитела, направленные на GD2 антиген, запускают апоптоз опухолевых клеток посредством антителозависимой клеточной, комплементзависимой цитотоксичности и прямого цитотоксического воздействия. Благодаря комбинации тандемной высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и антиGD2-направленной иммунотерапии в постконсолидационный режим лечения нейробластомы группы высокого риска удастся увеличить показатели выживаемости на 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее исследование включены 80 пациентов с верифицированной нейробластомой различных локализаций, получавших лечение в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 1997 по 2022 годы.

Большинство больных в рамках используемой системы стратификации были включены в группу высокого риска – 60% пациентов ($n = 48$). В низкую группу вошли 14% ($n = 11$), в среднюю группу – 26% ($n = 21$).

Средний возраст пациентов 3 стратификационных групп различался и составлял $6 \pm 1,8$ мес, 31 ± 8 мес и 44 ± 4 мес в низкой, средней и высокой группах риска соответственно. Соотношение по полу было практически одинаковым в первых двух группах риска, в группе высокого риска рецидива/прогрессирования число девочек превалировало в 1,7 раз. У более половины детей во всех группах новообразование локализовалось в забрюшинном пространстве (83%, 64% и 92% соответственно). В группе высокого риска у четверти пациентов (12 или 25%) была выявлена амплификация MYCN.

У детей с НБ применяется комплексная терапия. Выбор стратегии лечения зависит от группы риска, в которую пациент стратифицирован изначально, и от «ответа» опухоли на лечение.

Для пациентов группы наблюдения, имеющие благоприятные генетические характеристики, высокую частоту спонтанной регрессии, реверсию в более доброкачественный вариант – ганглионеврому, высокую чувствительность к системному противоопухолевому лечению имеют более высокие показатели выживаемости. Важным является деэскалация терапевтических воздействий с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения. В данной группе важным являлась стратификация пациентов на основе наличия факторов, таких как жизнеугрожающие симптомы, определение четких показаний и сроков назначения полихимиотерапии, выделение подгрупп пациентов, не требующих проведения ПХТ, и больных, которым не показано хирургическое лечение. В группе пациентов с 1 – 3 стадиями заболевания без ЖУС независимо от объема

выполненной операции и размеров остаточной опухоли проведение адьювантной ПХТ не было показано. Всем пациентам данной группы проводилось динамическое наблюдение. В случае выявления локального прогрессирования остаточной опухоли и/или появления ЖУС было показано проведение ПХТ по схеме N4, включающей винкристин, доксорубин и циклофосфамид (приложение 1). При купировании ЖУС и стабилизации опухолевого процесса ПХТ завершалась. Максимальное число курсов терапии — 4. В случае отсутствия контроля над опухолевым процессом после проведения 4 курсов по схеме N4 пациент переводился на более интенсивную программу лечения.

Пациенты, первично стратифицированные в группу среднего риска рецидива/прогрессирования, имели местно-распространенную форму НБ (2 – 3 стадии) и неблагоприятные сегментарные аберрации или стадию 4 и возраст до 18 мес. Принципиальным в лечении данной группы являлось достижение высоких показателей выживаемости при условии отказа от высокоинтенсивной консолидирующей терапии. Всем пациентам с нейробластомой, стратифицированных в группу среднего риска рецидива/прогрессирования, в возрасте 6 мес и старше была инициирована интенсивная индукционная ПХТ, включающая 6 курсов по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (приложение 1). Пациентам в возрасте младше 6 мес проводилась терапия с использованием курсов N4. После этапа индукционной терапии, включающего 6 интенсивных курсов ПХТ, хирургического вмешательства, осуществлялось комплексное обследование пациентов для оценки эффективности лечения. В случае отсутствия данных за прогрессирование заболевания следующим выполнялся этап консолидации. Для пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в качестве консолидирующего лечения было предусмотрено проведение 4 курсов ПХТ по схеме N7. Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли была предложена пациентам группы среднего риска при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии. После 4 курсов консолидирующей терапии для пациентов группы среднего риска следующим этапом лечения являлось проведение дифференцирующей терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой.

Детям, стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, в индукцию ремиссии проводилось 6 интенсивных курсов системной противоопухолевой терапии по схеме N5 и N6 в альтернирующем режиме. Также на данном этапе выполнялось хирургическое вмешательство с максимально возможной циторедукцией. Лейкоцитаферез осуществлялся не ранее, чем после 2 курса индукционной ПХТ при условии, доказанной морфологическими методами (миелограмма, цитологическое и гистологическое исследование) санации костного мозга и отсутствия прогрессирования заболевания в количестве не менее 3×10^6 /кг массы тела пациента CD34+ клеток. В случае сохранения метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии перед аутоТГСК была показана терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином. В дальнейшем было рекомендовано проведение дифференцировочной терапии 13 — цис — ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли также проводилась при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной полихимиотерапии. В когорту интенсификации постконсолидации были включены 13 детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования; они были отобраны для участия в исследовании, в котором постконсолидация ремиссии была дополнена поддерживающей терапией антиGD2 моноклональными антителами. Терапия антиGD2 антителами состояла из 2–5 последовательных курсов, каждый из которых продолжался 35 дней. Индивидуальная доза определялась в зависимости от площади поверхности тела и составляла 100 мг/м^2 в каждом курсе лечения. Введение препарата осуществлялось в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (всего 240 часов) в суточной дозе 10 мг/м^2 .

Средний период наблюдения па пациентами составил 42 ± 4 мес (медиана — 30 мес). Общая годовичная выживаемость составила $84,2 \pm 4,2\%$, 2-летняя — $72,4 \pm 5,3\%$, 3-летняя — $64,3 \pm 5,8\%$, бессобытийная — $75,8 \pm 5\%$, $61,2 \pm 6\%$ и $52,2 \pm 6,3\%$ соответственно, специфическая — $87,8 \pm 3,8\%$, $76,7 \pm 5,1\%$ и $71,3 \pm 5,6\%$ соответственно. Значимо низкие показатели выживаемости были у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования ($p < 0,05$).

Single-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 19 (63,3%) пациентам, tandem — 6 (20%), у 6 (19,4%) больных в качестве трансплантата использовался материал от гаплоидентичного донора. Перед этапом ВД ПХТ статус «полная ремиссия» имели 15 (48,4%) детей, «частичная ремиссия» — 12 (38,7%), «стабилизация» — 4 (12,9%) ребенка. Проведенный ROC анализ показал, что санация костного мозга после 5-го курса и позже считается неблагоприятным в отношении специфической выживаемости фактором ($p = 0,01$). Больных с поздней санацией костного мозга было 10 (32,3%).

В 96,8% случаев после проведения высокодозной полихимиотерапии у детей развились негематологические осложнения. Во всех случаях (100%) была диагностирована гематологическая токсичность 4 ст. Кроме гематологической токсичности, выявлены негематологические осложнения. Инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые) осложнения диагностированы в 24 (96%) случаях после аутоТГСК и в 6 (100%) — после аллоТГСК. Геморрагический синдром развился у 5 (20%) пациентов после аутоТГСК и у 3 (50%) после аллоТГСК. В 20 (80%) и в 6 (100%) случаях после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно диагностирован мукозит. Сердечно-сосудистые осложнения выявлены в 3 (12%) и 2 (33,3%) наблюдениях после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно. Неврологические нарушения диагностированы только после ВДПХТ с аутоТГСК (3 или 12%), равно как нарушения слуха — только после химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (2 или 33,3%). Почечная и печеночная токсичность в 3 раза чаще были

диагностированы после ВДПХТ с аллоТГСК (4 или 16% vs 3 или 50% и 8 или 32% vs 5 или 83,3% соответственно).

Средний срок приживления аутологичного трансплантата отмечен на 11-е сутки (диапазон от 9 до 15 дней), аллогенного трансплантата — на 14-е сутки (диапазон от 11 до 16 дней).

Были рассчитаны показатели выживаемости пациентов, не получивших в качестве консолидации высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией гемопоэтических клеток, и получивших ее. Показатели общей, бессобытийной и специфической выживаемости значительно отличались у пациентов без и с ВДПХТ ($11,1 \pm 7,4\%$ vs $67,3 \pm 9,7\%$, $p = 0,00389$; $15,6 \pm 5,4\%$ vs $50,3 \pm 11,7\%$, $p = 0,00023$; $14,9 \pm 9,6\%$ vs $77,7 \pm 8,9\%$, $p = 0,00001$).

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) ВДПХТ с аутоТГСК.

Нами была предпринята попытка включения опции тандемной ВДПХТ с аутоТГСК в программу терапии детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Целью стала оценка безопасности и анализ результатов использования тандемной высокодозной полихимиотерапии на этапе кондиционирования. В данный этап исследования были включены сведения о 5 пациентах. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotера, [C]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан).

Все включенные дети перед проведением ВДПХТ имели статус болезни «полная ремиссия». Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве. Пациенты получили 6 блоков полихимиотерапии индукционного лечения согласно протоколу NB2004 (N5/N6 в альтернирующем режиме); всем им выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления образования забрюшинного пространства; после завершения консолидации больным проводилась иммунотерапия антиGD2 моноклональными антителами в конкомитантном режиме с дифференцировочной терапией. В связи с достижением

полного ответа на индукционную терапию этап локальной лучевой терапии не был показан. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условий ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составлял 30 дней. На 5-й день после трансплантации стволовых клеток пациент начинал получать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лечение продолжалось до восстановления уровня гранулоцитов $> 1000/\mu\text{L}$. Среднее количество CD34+ клеток, инфузируемых после первой и второй ВДПХТ, составило $1,9 \times 10^6$ и $1,2 \times 10^6/\text{кг}$ соответственно. Средний период восстановления уровня нейтрофилов после первой и второй ВДПХТ — 11 и 13 дней соответственно. Среднее количество введенных CD34+ клеток было $5,82 \times 10^6$ и $4,76 \times 10^6/\text{кг}$ при первой и второй трансплантации соответственно. Средний период восстановления уровня гранулоцитов был равен 10 и 12 дням после первой и второй трансплантации гемопоэтических стволовых клеток соответственно.

Всем пациентам удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у первых трех пациентов вплоть за завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. У пациента 4 через 3 года наблюдения развился диссеминированный рецидив заболевания, что и стало причиной его гибели. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 35 мес (диапазон от 13 до 62 мес).

Негематологическая токсичность 3 — 4 степени наблюдалась у всех пациентов после СЕМ режима кондиционирования и у 2 пациентов после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у всех пациентов после СЕМ и у одного пациента после ТС. Для купирования данных изменений использовалась поддерживающая терапия, включающая парентеральное питание и обезболивающее лечение; мукозиты, как правило, разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов. У пациента 2 наблюдалось увеличение показателя креатинина в сыворотке крови на 3-й день схемы СЕМ. Использование адекватной гидратации в

режиме гиперинфузии и форсированного диуреза привело к восстановлению почечной функции уже на 6-й день. У 2-х пациентов (пациенты 1 и 3) в отдаленном периоде диагностирована тугоухость 1–2 ст.

Этап постконсолидации ремиссии: эффективность пассивной иммунотерапии. В исследуемой когорте 13 (27,1%) детям, первично стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, постконсолидационное лечение было интенсифицировано использованием пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами. Все дети (100%) перед началом иммунотерапии имели статус болезни «полная ремиссия». Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве. Средний показатель начала иммунотерапии после консолидации ремиссии составил 174 дня (диапазон от 37 до 515 дней). Было проведено суммарно 56 курсов иммунотерапии. Количество курсов варьировало от 2 до 5 (среднее количество 4). При применении терапии моноклональными антителами были выявлены следующие нежелательные явления: наиболее часто отмечен синдром капиллярной токсичности (после 29 курсов или 51,8%), треть курсов сопровождалась синдромом высвобождения цитокинов (20 или 35,7%), после четверти курсов диагностирована диарея (14 или 25%), после 13 (23,2%) циклов выявлена гематологическая токсичность, после 9 (16,1%) и 7 (12,5%) циклов диагностированы болевой синдром и периферическая полинейропатия соответственно, анафилактическая реакция с гипотонией выявлена после 6 (10,7%) курсов иммунотерапии. Все осложнения не превышали 1–2 ст. (за исключением одного пациента, у которого развился синдром повышенной капиллярной проницаемости 4 ст.). Спектр токсичности был контролируемым, и редукция дозы препарата не потребовалась. В более половине случаев (7 пациентов или 58%) удалось полностью отказаться от применения опиоидных анальгетиков уже после первых 2-х курсов иммунотерапии. Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у 8 (61,5%) пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 39 ± 5 мес (диапазон от 12 до 73 мес).

Показатели выживаемости были достоверно различны в группах без иммунотерапии и с иммунотерапией. Общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без иммунотерапии составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$, в группе с иммунотерапией — $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$ соответственно.

Интерпретация данных однофакторного анализа, проведенного в данной научной работе, ограничена небольшими выборками, однако отмечается значимое увеличение (практически в 2 раза) продолжительности жизни в когорте больных, в постконсолидацию которых включена пассивная иммунотерапия (среднее значение 22 и 42 мес соответственно). По представленным блочграммам можно предположить, что использование тандемной высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, мужской пол и отсутствие инициального поражения костного мозга увеличивают эффективность использования антиGD2 моноклональных антител.

На сегодняшний день современные протоколы, включающие индукционную полихимиотерапию, хирургическую резекцию опухоли, высокодозную химиотерапию с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, локальное облучение, пассивную иммунотерапию и дифференцировочные агенты, повысили показатели выживаемости пациентов с нейробластомой до 70–80%. Выживаемость детей при использовании менее интенсивных режимов химиотерапии и опций лечения не превышала 10 – 15%.

Проблемы «неудач» всегда возникали в когорте пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, лечение которой на сегодняшний день проводится с использованием эскалированных лечебных нагрузок. На этапе индукции с целью максимального уменьшения опухолевой нагрузки традиционно используется интенсивная многокомпонентная химиотерапия и хирургическая резекция первичной опухоли. На данном этапе приблизительно у 80% пациентов можно получить частичную ремиссию, а у 20% — даже полный ответ. В фазу консолидации используется высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальная лучевая

терапия. Фаза постконсолидации включает таргетную иммунотерапию моноклональными антителами, направленными против мишени GD2 на поверхности опухолевых клеток, и 13 – цис – ретиноевую кислоту (изотретиноин) в качестве дифференцирующего агента.

В диссертационном исследовании предложена попытка усовершенствования режима консолидации путем применения двухзвеньевого (тандемной) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Возможно, ответом на вопрос о кондиционировании станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива/прогрессирования с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о минимальной остаточной болезни и сведениях о полноте и скорости ответа на лечение). В ближайшем будущем возможен отказ от высокотоксичных режимов в пользу схем с меньшим профилем осложнений (например, (1) мелфалан и (2) карбоплатин + этопозид + тиотепа; (1) треосульфан + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли [61, 63, 64, 72].

Поверхностный гликолипидный антиген GD2 гомогенно экспрессирован на 100% клеток нейробластомы. Моноклональные антитела, направленные на GD2 антиген, запускают апоптоз опухолевых клеток посредством антителозависимой клеточной, комплементзависимой цитотоксичности и прямого цитотоксического воздействия. Благодаря комбинации тандемной высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и антиGD2 – направленной иммунотерапии в постконсолидационный режим лечения нейробластомы группы высокого риска удастся увеличить показатели выживаемости на 20%.

ВЫВОДЫ

1. При среднем периоде наблюдения за пациентами с нейробластомой в 42 ± 4 мес общая выживаемость составила $64,3 \pm 5,8\%$, бессобытийная — $52,2 \pm 6,3\%$, специфическая — $71,3 \pm 5,6\%$, при этом в группе низкого риска рецидива/прогрессирования эти показатели были $83,3 \pm 15,2\%$, $75 \pm 15,3\%$ и 100% , в группе среднего риска — $94,4 \pm 5,4\%$, $79,2 \pm 9,3\%$ и $94,4 \pm 5,4\%$ и в группе высокого риска рецидива/прогрессирования — $50 \pm 7,7\%$, $37,3 \pm 8,1\%$ и $58,3 \pm 7,8\%$.
2. Показатели общей, бессобытийной и специфической выживаемости, значимо отличались в группах пациентов с нейробластомой, не получавших в качестве консолидации ремиссии высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, и получавших ее: $11,1 \pm 7,4\%$ vs $67,3 \pm 9,7\%$ ($p = 0,00389$), $15,6 \pm 5,4\%$ vs $50,3 \pm 11,7\%$ ($p = 0,00023$) и $14,9 \pm 9,6\%$ vs $77,7 \pm 8,9\%$ ($p = 0,00001$).
3. Трехлетняя общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$, в группе с иммунотерапией — $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$, разница в показателях была статистически значимой ($p = 0,00054$, $p = 0,00202$ и $p = 0,00098$). Было отмечено достоверное увеличение (на 47%) медианы времени жизни в когорте больных, получивших пассивную иммунотерапию анти GD2 моноклональными антителами (с 22 мес в когорте без иммунотерапии до 42 мес в когорте с иммунотерапией).
4. Анализ побочных событий доказал переносимость токсичности тандемного режима кондиционирования у больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования с низкой краткосрочной токсичностью: наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 100% пациентов после схемы СЕМ и у 20% пациентов после ТС. Спектр токсичности антиGD2 моноклональных антител, добавленных в

постконсолидацию ремиссии, был контролируемым: наиболее часто отмечен синдром капиллярной токсичности (после 29 курсов или 51,8%), 20 (35,7%) курсов сопровождалось синдромом высвобождения цитокинов, после 14 (25%) курсов диагностирована диарея, после 13 (23,2%) курсов выявлена гематологическая токсичность, после 9 (16,1%) и 7 (12,5%) курсов диагностированы болевой синдром и периферическая полинейропатия соответственно, анафилактическая реакция с гипотонией выявлена после 6 (10,7%) курсов иммунотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для стратификации пациентов на группы риска рецидива/прогрессирования необходимо учитывать клинические параметры (возраст, локализация, распространенность процесса), гистологические (классификация INPC-Shimada system, количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена MYCN, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты. Данная стратификация необходима для подбора лекарственных нагрузок в стратах (от деэскалации лечения до включения различных вариантов высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и биологической таргетной терапии).

В качестве консолидации ремиссии у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, необходимо рассматривать тандемный режим высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, но с целью снижения аддитивной токсичности «тандема» в режимах кондиционирования желательно использовать менее токсичные препараты.

Терапия моноклональными антителами, направленными на GD2 антиген, на сегодняшний день является эффективным методом постконсолидации, в которой используются химерные антитела (динутуксимаб бета) в сочетании с дифференцировочной терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой (изотретиноин).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Данное исследование находится в начале своего изучения, но предполагается, что с увеличением сроков наблюдения за пациентами, а также дополнительного набора в когорты, результаты будут более осмысленными и точными в отношении интерпретации. Возможно, что на свет появятся новые предикторы прогноза злокачественного заболевания, которые позволят более ранжированно подходить к индивидуализации программы терапии.

Иммунотерапию многие онкологи уже называют четвертой лечебной опцией после хирургии, химиотерапии и радиотерапии. Оказалось, что иммунную систему можно перепрограммировать и редактировать для борьбы со злокачественными заболеваниями. Основным направлением будущих исследований является комбинированный подход с сочетанием иммунотерапии с другими методами лечения. В будущем необходимо будет решить несколько вопросов о существовании биомаркеров для прогнозирования ответа на иммунотерапию детей с нейробластомой, а также оценить микроокружение опухоли и возможность перевода «холодной» опухоли с низким уровнем инфильтрации иммунными клетками и низкой мутационной нагрузкой, не превышающей 2 мутации на мегабазу, в «горячие».

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

- АллоТГСК — аллогенная трансплантация стволовых клеток
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспаргатаминотрансфераза
- АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АЧН — абсолютное число нейтрофилов
- АЧТВ — Активированное частичное тромбопластиновое время
- БРВ — безрецидивная выживаемость
- БСВ — бессобытийная выживаемость
- ВГН — верхняя граница нормы
- ВДПХТ — высокодозная полихимиотерапия
- ГаплоТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Делеция 11q — делеция длинного плеча 11-й хромосомы
- Делеция 1p — делеция короткого плеча 1-й хромосомы
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно – кишечный тракт
- ЖУС — жизнеугрожающие симптомы
- КМ — костный мозг
- КТ — компьютерная томография
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛТ — лучевая терапия
- МАТ — моноклональное антитело
- МЙБГ — метайодбензилгуанидин
- МКИ — индекс митоз-кариорексис
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НБ — нейробластома
- НПВ — нижняя полая вена
- ОВ — общая выживаемость
- ООО — общий объективный ответ
- ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 первую секунду

ОХЧО — очень хороший частичный ответ
ПО — полный ответ
ПР — полная ремиссия
ПХТ — полихимиотерапия
РТТ — частичное тромбопластиновое время
РФП — радиофармпрепарат
СВ — специфическая выживаемость
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОД — суммарная очаговая доза
США — Соединенные Штаты Америки
ТОТ — тотальное облучение тела
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЧО — частичный ответ
ЧР — частичная ремиссия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
¹³¹I — МЙБГ — терапия — терапия метайодбензилгуанидином, меченным ¹³¹I
4S — специальная (“special”) стадия нейробластомы
ALK — [A]naplastic [L]ymphoma [K]inase — киназа анапластической лимфомы
CEM [C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан
COG - [C]hildren’s [O]ncology [G]roup — Группа по изучению детской онкологии
(Детская онкологическая группа)
ECOG — [E]astern [C]ooperative [O]ncology [G]roup — Восточная объединенная онкологическая группа.
FDA — [F]ood and [D]rug [A]dministration — управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
FISH — [F]luorescence [I]n [S]itu [H]ybridization — Флуоресцентная гибридизация in situ
IDRF - [I]mage [D]efined [R]isk [F]actors — факторы риска при визуализации

INPC — [I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification – Международная гистологическая классификация нейробластомы

INRG — [I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [C]lassification [S]ystem - Комплексированная классификация пациентов с нейробластомой по группам риска

INRGSS — [I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem - Международная система стадирования групп риска нейробластомы

INSS — [I]nternational [N]euroblastoma [S]taging [S]ystem - Международной системы стадирования нейробластомы

N4 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкрестин, циклофосфамид, доксорубицин

N5 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкрестин, цисплатин, этопозид

N6 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкрестин, ифосфамид, дакарбазин и доксорубицин

N7 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий циклофосфамид

NSE — [N]euron [S]pecific [E]nolase – нейрон-специфическая енолаза

ROC — [R]eceiver [O]perating [C]haracteristic – операционная характеристика приемника

SIOP — [I]nternational [S]ociety of [P]aediatric [O]ncology – Международное общество детской онкологии

SIOPEN — [I]nternational [S]ociety of [P]aediatric [O]ncology [E]urope [N]euroblastoma – Европейская группа по изучению нейробластомы

TC — [T]hiotepa, [C]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид

Treo/Mel — [T]hreo sulfan, [M]elfalan - треосульфан, мелфалан

vs — versus — против

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. John, M. M. Recent Advances in Neuroblastoma/ M. Maris John // N Engl Med. - 2010. – Vol. 362, №23, - P:2202–2211.
2. Эпидемиология нейробластомы у детей Московской области / Д. Ю. Качанов, Р. Т. Абдуллаев, Т. В. Шаманская [и др.] // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». - 2011 г., Казань. – С. 90.
3. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2019. – С. 250.
4. Казанцев А. П. Нейробластома. Современные представления о стадировании и прогнозе // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». – 2015. – Т.26, №3. – С:3-22
5. Шориков Е. В. Результаты программного лечения пациентов с нейробластомой группы низкого риска в соответствии со схемой NB2004 (собственный опыт) / Е. В. Шориков // Онкопедиатрия. – 2014. – № 3. – С. 84.
6. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States / D. Coughlan, M. Gianferante, C. F. Lynch, J. L. Stevens, L. C. Harlan // Pediatric Hematol Oncology - 2017. – Vol. 34, №5. – P:320–330.
7. The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma / H. Cushing, S. B. Wolbach // Am J Pathol. – 1927. - Vol. 3, № 3, - P:203-217.
8. Tyrrole of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma / I. M. Ambros, A. Zellner, B. Roald [et al.] // N Engl J Med. – 1996. - Vol 334, № 23. - P:1505-1511.

9. Mechanisms of neuroblastoma regression / G. M. Brodeur, R. Bagatell // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2014. - Vol. 11, № 12. - P:704-713.
10. Long-term follow-up of the “Wait and See” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma / D.A. Cozzi, E. Mele, S. Ceccanti [et al.] // *World J Surg.* – 2013. - Vol. 37. - P:459-465.
11. “Wait and See” strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening / P. Fritsch, R. Kerbl, H. Lackner, C. Urban // *Pediatr Blood Cancer.* – 2004. - Vol. 43. - P:679-682
12. Enhanced expression of N-myc messenger RNA in neuroblastomas found by mass screening / T. Matsunaga, H. Shirasawa, T. Hishiki [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2000. - Vol. 6. - P:3199-3204.
13. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children’s Oncology Group / W. B. London, R. P. Castleberry, K. K. Matthay [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 27. – P:6459–6465.
14. Neuroblastoma / A. Nakagawara, Y. Li, H. Izumi [et al.] // *Jpn. J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 48, № 3. - P:214-241.
15. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma / S. B. Whittle, V. Smith, E. Doherty [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2017. – Vol.17, № 4. - P:369-386.
16. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment / V. P. Tolbert, K. K. Matthay // *Cell Tissue Res.* – 2018. – Vol. 372, №2. -P:195-209
17. Age, diagnostic category, tumor grade, and mitosis-karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: an INRG project / E. Sokol, A. V. Desai, M. A. Applebaum [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol.38, №17. - P:1906-1918.

18. Declining childhood and adolescent cancer mortality / M. A. Smith, S. F. Altekruse, P. C. Adamson [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol.120, № 16. - P:2497-506.
19. Maris, J. M. Recent advances in neuroblastoma / J. M. Maris // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol.362. - P:2202–2211.
20. Tailoring Therapy for Children with neuroblastoma on the Basis of Risk Group Classification: Past, Present, and Future / W. H. Liang, S. M. Federico, W. B. London [et al.] // *Clin Cancer Inform*. – 2020. – Vol. 4. - P:895-905.
21. Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report from the CCG and COG / M. D. Okamoto, W. B. London, A. Naranjo [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2009. – Vol.53, №4. - P: 563–569.
22. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee / H. Shimada, I. M. Ambros, L. P. Dehner // *Cancer*. - 1999. – Vol. 86, №2. - P:349-63.
23. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the Children's Oncology Group / M. S. Irwin, A. Naranjo, F. F. Zhang [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2021. – Vol.39, № 29Ю - P:3229-3241.
24. 2017 GPOH guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic Tumors / Thorsten Simon 1, Barbara Hero 1, Johannes H Schulte // *Klin Padiatr*. – 2017. – Vol. 229, № 3. - P:147-167.
25. Chromosomal aberrations in human neuroblastomas / G. M. Brodeur, G. S. Sekhon, M.N. Goldstein // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40, № 5. – P:2256–2263.
26. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma / E. F. Attiyeh, W. B. London, Y. P. Mossé [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353, № 21. – P:2243–2253.
27. Качанов Д. Ю. Результаты риск – адаптированной терапии у детей / диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 14.01.12 / Качанов Денис Юрьевич. – ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской

гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России.
– М., 2017.

28. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma / J. M. Maris, C. Guo, D. Blake [et al.] // *Med Pediatr Oncol.* – 2001. – Vol. 36, №1. – P:32–36.
29. Brodeur, G. M. Chromosomal aberrations in human neuroblastomas / G. M. Brodeur, G. S. Sekhon, M. N. Goldstein // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40, №5. – P:2256–2263.
30. Predicting, Monitoring, and Managing Hypercalcemia Secondary to 13-Cis-Retinoic Acid Therapy in Children with High-risk Neuroblastoma / S. C. Chen, D. Murphy, J. Sastry [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2015. – Vol. 37, № 6. – P:477–481.
31. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma / C. C. Swift, M. J. Eklund, J. M. Kraveka [et al.] // *Radiographics.* – 2018. – Vol.38, № 2. - P:566-580.
32. Aygun, N. Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical Importance / N. Aygun // *Curr Pediatr Rev.* – 2018. – Vol.14, №2. - P:73-90.
33. Khalatbari, H. Imaging of horner syndrome in pediatrics: association with neuroblastoma / H. Khalatbari, G. E. Ishak // *Pediatr Radiol.* – 2021. – Vol. 51, № 2. - P:205-215.
34. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective / T. Rossor, E. A. Yeh, Y. Khakoo [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2022. – Vol.9, № 3. - P:1153.
35. Qiu, B. Matthay, K. K. Advancing therapy for neuroblastoma / B. Qiu, K. K. Matthay // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 19, №8. – P:515-553.
36. I-123-MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma / J. M. Rogasch, H. Amthauer, C. Furth [et al.] // *Nuklearmedizin.* – 2018. – Vol.57, №1. - P:35-39.

37. Computer-assisted Curie scoring for metaiodobenzylguanidine (MIBG) scans in patients with neuroblastoma / E. A. Sokol, R. Engelmann, W. Kang [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2018. – Vol.65, №12. – P:27417.
38. ¹²³Iodine-metaiodobenzylguanidine scintigraphy versus whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in children with high-risk neuroblastoma - pilot study / S. Gassenmaier, R. Bares, M. Barreuther [et al.] // *Pediatr Radiol*. – 2021. – Vol. 51, № 7. - P:1223-1230.
39. Comparison of the detecting capability between ¹²³I-mIBG and post-therapeutic ¹³¹I-mIBG scintigraphy for curie scoring in patients with neuroblastoma after chemotherapy / Z. L. Qiu, S. Saito, D. Kayano [et al.] // *Ann Nucl Med*. – 2021. – Vol. 35, № 6. - P:649-661.
40. Body composition of patients with neuroblastoma using computed tomography / I. Jpma, M. H. Lequin, R. A. J. Nievelstein [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2021. – Vol. 68, № 12. – P:29337.
41. MRI Imaging of the hemodynamic vasculature of neuroblastoma predicts response to antiangiogenic treatment / K Zormpas-Petridis, N. P. Jerome, M. D. Blackledge [et al.] // *Cancer Res*. - 2019. – Vol.79, №11. - P:2978-2991.
42. Körber, F., Schäfer, J. F. Radiological imaging of neuroblastoma / F. Körber, J. F. Schäfer // *Radiologe*. – 2021. – Vol. 61, № 7. - P:639-648
43. The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma / H. V. Russell, L. A. Golding, M. N. Suell [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2009. – Vol. 45, № 7. - P:916-919.
44. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study / J. G. Nuchtern, W. B. London, C. E. Barnewolt [et al.] // *Ann Surg*. – 2012. – Vol. 256, № 4. - P:573-580.
45. Congenital Neuroblastoma / E. Minakova, J. Lang // *Neoreviews*. -2020. – Vol.21, №11. – P:716-727.

46. Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma / K. K. Matthay, V. Edeline, J. Lumbroso [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol.21. - P:2486-91.
47. The role of surgery in high-risk neuroblastoma / A. L. Ryan, A. Akinkuotu, A. Pierro [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2020. – Vol.42. - P:1–7.
48. The optimal timing of surgical resection in high-risk neuroblastoma / Y. Rojas, S. Jaramillo, K. Lyons [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – Vol. 51. - P:1665–1669.
49. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: An INRG task force report / T. Monclair, G. M. Brodeur, P. F. Ambros [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. - P:298–303.
50. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: Results of a European multi-center survey / F. Fascetti-Leon, G. Scotton, L. Pio [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2017. – Vol. 31. - P:4505–4512.
51. Minimally invasive surgery in pediatric oncology: Proposal of guidelines // P. Galazka, K. Czyzewski, A. Marjanska [et al.] // *Anticancer Res.* – 2019. – Vol. 39. – P:5853–5859.
52. Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Tumors in Children: A Case Series / P. Laje, P. A. Mattei // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* – 2009. – Vol.19. – P:27–29.
53. Case selection in minimally invasive surgical treatment of neuroblastoma / J. Boutros, M. Bond, P. Beaudry [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – Vol. 24. - P:1177–1180.
54. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study / W. B. London, C. N. Frantz, L. A. Campbell [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 24, P:3808-3815.

55. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97 / B. Hero, T. Simon, R. J. Spitz // *Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 9. - P:1504-1510.
56. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008 / J. Vikram, B. Roberts, B. Yu James // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol.85, № 3.- P:151-155.
57. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy / N. K. Cheung, M. A. Dyer // *Nat Rev Cancer.* – 2013. – Vol.13, №6. - P:397-411.
58. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641 / D. R. Strother, W. B. London, M. L. Schmidt [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol.30, №15. - P:18428.
59. Randomized trial of two induction therapy regimens for high-risk neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study / A. Garaventa, U. Poetschger, D. Valteau-Couanet [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol.39, № 23. - P:2552-2563.
60. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database / R. Bagatell, M. BeckPopovic, W. B. London [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol.27, №3. - P:365-370.
61. Prognostic factor in neuroblastoma / A. E. Evans, G. J. D'Angio, K. Propert [et al.] // *Cancer.* – 1987. – Vol.59. - P:1853–1859.
62. Prospective evaluation of radiation dose escalation in patients with high-risk neuroblastoma and gross residual disease after surgery: a report from the Children's Oncology Group ANBL0532 study / K. X. Liu, A. Naranjo, F. F. Zhang [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 24. - P:2741-2752.

63. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study / M. Kletzel, H. M. Katzenstein, P. R. Haut [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2002, -Vol. 20, № 9. - P:2284-2292.
64. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients / C. Pasqualini, C. Dufour, G. Goma [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, №2. - P:227-31.
65. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, A. D. Pearson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol.18. - P:500–514.
66. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approach to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study / G. A. Yanik, J. G. Villablanca, J. M. Maris [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol.21. - P:673–681.
67. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update / R. E. George, S. Li, C. Medeiros-Nancarrow [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol.24. - P:2891–2896.
68. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study / K. W. Sung, M. H. Son, S. H. Lee [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol.48, №10 - P:68-73.
69. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study / J. W. Lee, S. Lee, H. W. Cho [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2017. – Vol.10. - P:108.

70. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial / J. R. Park, S. G. Kreissman, W. B. London [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol.322, №8. - P:746-755.
71. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma / S. Sameer, M. Shakeel // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2017. – Vol.17, №10. - P:889-904.
72. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas / Z. L. Wu, E. Schwartz, R. Seeger [et al.] // *Cancer Res.* - 1986. – Vol. 46. - P:440–443.
73. AntiGD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma / A. L. Yu, A. L. Gilman, M. F. Ozkaynak [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol.363, №14. - P:1324–1334.
74. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, D. Valteau-Couanet [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19, №12. - P:1617–1629.
75. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy / M. E. Keyel, C. P. Reynolds // *Biologics.* – 2019. – Vol. 13. - P:1–12.
76. A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma / W. L. Federico, M. B. McCarville [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25, № 21. - P:6320-6328.
77. Phase I trial of lorlatinib in patients with ALK-driven refractory or relapsed neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Consortium Study (Abstract) / K. C. Goldsmith, K. Kayser, S. G. Groshen [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P:10504.

78. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations / T. F. Elved, D. A. Oldridge, V. Bernard [et al.] // *Nat Genet.* – 2015. – Vol.47, № 8. - P:864-871.
79. Clinical significance of MYCN amplification in patients with high-risk neuroblastoma / J. W. Lee, H. S. Meong, Hee Won Cho [et al.] // *Pediatric Blood and Cancer.* – 2018. – Vol. 65, №10. - P:27257.
80. Naxitamab: a humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma / L. R. Slatnick, A. Jimeno, L. Gore, M. E. Macy // *Drugs Today.* – 2021. – Vol. 57, № 11. - P:677-688.
81. Chan, G. C., Chan, C. M. Anti-GD2 Directed Immunotherapy for High-Risk and Metastatic Neuroblastoma / G. C. Chan, C. M. Chan // *Biomolecules.* - 2022. – Vol.12, №3. - P:358.
82. Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma / F. Berthold // *Pediatric Oncology and hematology.* - 2004. – version 1.0.