

На правах рукописи

ШАМАНСКАЯ ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО
РИСКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.1.21. – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2023г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Новичкова Галина Анатольевна – профессор, доктор медицинских наук

Румянцев Александр Григорьевич – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Шароев Тимур Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы

Козель Юлия Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по детской онкологии МЗ РО, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону

Ильенко Лидия Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2 ПФ, ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 и на сайте <http://www.fnkc.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 202 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Жуков Николай Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нейробластома (НБЛ) составляет 8-10% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в детской популяции и является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста (Hesk J.E., 2009; Качанов Д.Ю., 2017; Пролесковская И.В., 2009), с выявлением наибольшего количества случаев заболевания у детей первых лет жизни (Colon N.C., 2011). При этом ее доля в структуре смертности от ЗНО непропорционально высокая (10-15%), преимущественно за счет пациентов группы высокого риска (Cheung N.K, 2013; Steliarova-Foucher E., 2017).

Исторически первыми методами лечения НБЛ являлись хирургическое вмешательство и различные комбинации химиопрепаратов, не позволяющие излечить детей с метастатической формой заболевания (Evans, A.E., 1971). Основной прогресс в лечении НБЛ был связан с пониманием гетерогенности опухоли, с выделением прогностических факторов и разработкой дифференцированного подхода к терапии в зависимости от группы риска. Такие классические клинические и биологические признаки, как возраст на момент постановки диагноза, стадия заболевания, молекулярно-генетический профиль опухоли, легли в основу стратификации пациентов на группы риска (низкого, промежуточного и высокого риска) и разработки риск-адаптированных подходов к терапии НБЛ (Broddeur G.M., 1998, Maris J.M., 2007).

Наиболее неблагоприятную по прогнозу подгруппу, требующую проведения высокоинтенсивной мультимодальной терапии, составляют пациенты группы высокого риска, на долю которых приходится около 40% от всех случаев заболевания [Maris J.M., 2007]. Несмотря на то, что в настоящее время определены основные критерии стратификации больных в группу высокого риска, к которым относятся метастатическая форма заболевания у детей старше 18 мес. и локальные стадии (стадии 2-3) при наличии амплификации гена *MYCN* (Colon N.C., 2011), имеются различия в отношении тактики ведения больных в возрастной группе 12-18 мес. при 4 стадии заболевания без амплификации гена *MYCN* и пациентов с локальными радикально удаленными образованиями с амплификацией гена *MYCN* (стадия 1) в международных протоколах (COG - Children's Oncology Group (Детская онкологическая группа, США); SIOPEN – International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma (Группа по изучению нейробластомы Международного общества детских онкологов); GPOH – German Society for Pediatric Oncology and Hematology (Немецкое общество детской онкологии и гематологии)). Работы в этой области продолжаются с включением новых критериев стратификации в группы

риска и выделением подгруппы больных «ультравысокого» риска, требующих более интенсивных и инновационных методов терапии.

На современном этапе лечения детей с НБЛ группы высокого риска уже сложилась многокомпонентная модель терапии, состоящая из трех основных элементов: индукционный этап, этап консолидации и постконсолидационная терапия.

Основным элементом лечения больных группы высокого риска является индукционный этап терапии, направленный на максимальное сокращение опухолевой массы. Поскольку ответ на этот этап терапии имеет важное прогностическое значение для отдаленной выживаемости пациентов (Pinto N., 2019), международные кооперированные группы пытаются оптимизировать этот этап терапии с введением топотекана в протоколах группы COG, использованием дозо-интенсивной индукционной терапии с короткими 10-дневными интервалами между курсами, отказом от антрациклинов и переносом сроков операции и афереза после завершения индукционной терапии в протоколах группы SIOPEX и применением стандартной длительной индукционной терапии, состоящей из 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) с 21-дневными интервалами и выполнением афереза и хирургического этапа лечения после 3-5 курсов ПХТ в протоколах группы GPOH. При этом часть пациентов (20-25%) имеет неудовлетворительный ответ на индукционный этап терапии и дифференцированные различия в ведении этой подгруппы еще более значимы, от перехода к высокодозной химиотерапии (ХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) после завершения индукционной терапии, до введения дополнительных индукционных курсов ПХТ в попытке улучшить ответ перед ТГСК.

Несмотря на то, что хирургическое лечение является важным методом в протоколах терапии пациентов с НБЛ, до сих пор остается дискуссионным вопрос о сроках ее проведения и влиянии радикальности хирургического удаления первичной опухоли на отдаленный прогноз в группе высокого риска. Кроме того, оценка влияния хирургического лечения на прогноз заболевания зависит от подходов ко второму терапевтическому элементу локального контроля – лучевой терапии (ЛТ) и варьирует от использования ее для всех пациентов в протоколах COG и SIOPEX до проведения ЛТ только в случае метаболически активной остаточной опухоли после завершения этапа индукционной терапии в группе GPOH.

Дальнейшая интенсификация лечения пациентов с НБЛ группы высокого риска связана с добавлением высокодозной ХТ и ауто-ТГСК, преимущество которой по сравнению только с продолжением ПХТ были показаны в рандомизированных исследованиях (Matthay K.K., 1995). В настоящее время в международных протоколах на

этапе консолидации используются различные схемы высокодозной ХТ, такие как бусульфан/мелфалан и карбоплатин/этопозид/мелфалан, и продолжаются исследования по подбору оптимального режима высокодозной ХТ с учетом его эффективности и токсичности, а также количества курсов высокодозной ХТ.

До настоящего времени окончательно не определена роль радиоизотопной терапии ¹³¹I-метилбензилгунадином (¹³¹I-МЙБГ), как одного из элементов этапа консолидации, хотя есть данные, подтверждающие эффективность этого метода в клинических исследованиях у пациентов с рецидивами НБЛ (Matthay K.K., 2006; Schmidt, M., 2006).

За последние десятилетия значимые изменения в улучшении выживаемости детей с НБЛ группы высокого риска были внесены после открытия экспрессии на клетках опухоли дисиаialogанглиозида GD2 (Dobrenkov K., 2014) и разработки для терапевтической практики моноклональных антител (мАТ). Проведение иммунотерапии GD2-направленными мАТ на этапе постконсолидационной терапии в рандомизированных исследованиях группы COG привело к повышению бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости на 10-15% (Yu A., 2010; Yu A., 2021) и позволило рассматривать данный метод лечения в качестве стандарта во всех крупных международных протоколах.

Таким образом, на современном этапе протокол лечения детей с НБЛ группы высокого риска представляет собой многокомпонентную модель терапии, где каждый из элементов имеет важное значение. В то же время, несмотря на подходы с использованием самых современных методов лечения, таких как ¹³¹I-МЙБГ-терапия, иммунотерапия и другие, отдаленные результаты лечения остаются все еще неудовлетворительными и ОВ не превышает 60% (Irwin M.S., Park J., 2015).

В Российской Федерации (РФ) в настоящее время отсутствуют единые протоколы терапии НБЛ группы высокого риска, в то же время в большинстве специализированных онкологических центров за основу терапии принят протокол GPOH-NB2004. При этом данные оригинального исследования GPOH-NB2004 демонстрируют невысокие показатели 5-летней БСВ - 25% и ОВ - 36% (Berthold F., 2020).

Кроме того, некоторые виды терапии (¹³¹I-МЙБГ-терапия, иммунотерапия мАТ) пришли в российскую практику относительно недавно и представлены в отечественной литературе описанием небольшого количества случаев (Казанцев А.П., 2015; Казанцев И.В., 2021; Качанов Д.Ю., 2017).

Таким образом, учитывая отсутствие единых критериев стратификации пациентов с НБЛ в группу высокого риска, отличающиеся подходы к проведению индукционного этапа терапии, использование различных режимов высокодозной ХТ перед ауто-ТГСК, выбор разных показаний для проведения ЛТ у отдельных международных групп, ограниченные

данные по РФ, возникает необходимость разработки оптимальной стратегии терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска, основанной на оценке влияния основных клинических признаков заболевания на прогноз, а также ответа на индукционный этап терапии. На сегодняшний день это представляет собой крайне актуальную задачу в детской онкологии, решение которой позволит улучшить показатели выживаемости пациентов с НБЛ группы высокого риска.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с НБЛ группы высокого риска путем разработки терапевтического протокола, основанного на интенсификации индукционного этапа терапии и внедрении нового режима высокодозной химиотерапии, радиоизотопной и иммунотерапии.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик опухоли у пациентов с НБЛ группы высокого риска.
2. Изучить особенности клинической презентации заболевания и провести оценку прогностического значения времени постановки диагноза и начала специфической терапии у пациентов с НБЛ группы высокого риска.
3. Оценить особенности проведения и характеристику ответа на индукционный этап лечения у пациентов с НБЛ группы высокого риска, а также результаты интенсификации индукционного этапа терапии у пациентов с неудовлетворительным ответом.
4. Изучить особенности проведения и прогностическое значение локального контроля (хирургической резекции первичной опухоли и ЛТ) при лечении детей с НБЛ группы высокого риска.
5. Провести мета-анализ международных данных о влиянии ответа на индукционный этап терапии у пациентов с НБЛ группы высокого риска на БСВ и ОВ и сравнить их с собственными результатами.
6. Изучить роль и эффективность оптимизирующих терапевтических элементов (131-И-МЙБГ-терапии, различных режимов высокодозной ХТ и ауто-ТГСК) на этапе консолидации у пациентов с НБЛ группы высокого риска.
7. Оценить эффективность и переносимость постконсолидационного этапа лечения, включая GD2-направленную иммунотерапию, у пациентов с НБЛ группы высокого риска.

8. Определить основные прогностические факторы в оптимизированном протоколе лечения больных с НБЛ группы высокого риска с использованием многофакторного анализа.

9. Проанализировать сроки развития и характер неблагоприятных событий (рецидивы/прогрессия) у пациентов с НБЛ группы высокого риска.

Научная новизна

- Впервые в РФ на большой когорте больных проведен анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик пациентов с НБЛ группы высокого риска, пролеченных в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004, и выделены основные прогностические маркеры.

- Впервые продемонстрирована важность проведения сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ и использования полуколичественной системы оценки распространенности опухолевого процесса методом Curie Score в оценке ответа на терапию и прогноза заболевания. Было продемонстрировано, что лучший ответ на индукционную терапию (менее 2 баллов при оценке по Curie Score) ассоциирован с более высокими показателями выживаемости.

- Впервые в РФ проведен анализ эффективности основных элементов терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска с детальной оценкой выполнимости терапевтических элементов и их влияния на прогноз.

- На основании систематического анализа, мета-анализа литературных данных и собственных результатов было установлено, что лучший ответ на индукционный этап терапии с максимальным уменьшением метастатических очагов приводит к улучшению выживаемости.

- Впервые показано, что внедрение нового режима высокодозной ХТ на основе комбинации тресульфана и мелфалана позволило снизить трансплантационную летальность в сравнении с оригинальным режимом протокола GPOH-NB2004 (карбоплатин, этопозид, мелфалан) при сохранении аналогичных результатов лечения.

- Впервые в РФ на большой когорте пациентов проведена оценка эффективности и переносимости новых терапевтических элементов, таких как радиоизотопная терапия ¹³¹I-МЙБГ и GD2-направленная иммунотерапия у пациентов с НБЛ группы высокого риска.

- Впервые на большой когорте пациентов представлены результаты терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска, пролеченных в рамках модифицированного протокола GPOH-NB-2004. Продemonстрировано, что внедрение модификаций в виде интенсификации индукционного и постиндукционного этапа терапии привело к увеличению выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенный анализ прогностического влияния возраста на момент постановки диагноза и стадии заболевания продемонстрировал возможность уменьшения интенсивности терапии, а именно за счет отказа от высокодозной ХТ и ауто-ТГСК у больных группы благоприятного прогноза (в возрастной группе 12-18 мес. на момент постановки диагноза у пациентов с метастатической формой НБЛ при отсутствии амплификации гена *MYSN* и у пациентов с 1 стадией заболевания) и интенсификации лечения у пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли.

Выявлено влияние ответа на индукционный этап терапии у детей с НБЛ группы высокого риска на показатели выживаемости. Пациенты, достигшие полного (ПО)/очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), имели более высокие значения БСВ и ОВ. При неудовлетворительном ответе на индукционный этап терапии с сохранением большого количества метастатических очагов может быть рекомендовано проведение дополнительных курсов химиотерапии (интенсификации индукционной терапии) перед этапом высокодозной ХТ и ауто-ТГСК.

Продемонстрированное в работе отсутствие тяжелой токсичности при использовании режима высокодозной ХТ по схеме треосульфамид и мелфалан и сопоставимые результаты лечения по сравнению с режимом карбоплатин, этопозид и мелфалан позволяют рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

Показана необходимость проведения хирургического удаления первичной опухоли у пациентов с НБЛ группы высокого риска, как одного из элементов локального контроля, при сохранении жизненно важных структур и возможном наличии остаточного компонента при сложном анатомическом расположении опухоли.

Продемонстрирована роль локальной ЛТ в улучшении выживаемости пациентов с НБЛ группы высокого риска и в снижении риска развития локальных рецидивов, что позволяет рекомендовать данный этап лечения всем пациентам.

Разработан и апробирован протокол иммунотерапии GD2-направленными мАТ на этапе проведения постконсолидационного этапа лечения с оценкой токсичности и переносимости, который может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику для пациентов с НБ группы высокого риска, достигших ЧО на индукционном этапе терапии.

Полученные результаты терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска на основе модификаций протокола GPOH-NB2004 позволяют рекомендовать его для внедрения в клиническую практику и для разработки инновационных подходов к терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с задачами исследования и носит ретроспективный характер. На первом этапе были проанализированы клинические и молекулярно-генетические характеристики заболевания; с использованием однофакторного и многофакторного анализа определены основные прогностические маркеры, в том числе с применением современных подходов в диагностике, включая скинтиграфию с ¹²³I-МЙБГ. Вторая часть работы была посвящена детальной оценке каждого терапевтического элемента протокола с оценкой выполнимости и прогностического значения. В третьей части исследования был проведен мета-анализ оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на БСВ и ОВ в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). Полученные данные были сопоставлены с собственными результатами.

Результаты работы были проанализированы с использованием методов математической статистики.

Основные положения диссертационной работы, выносимые на защиту

1. У пациентов с НБЛ группы высокого риска возраст, стадия заболевания, характер и объем метастатического распространения, молекулярно-генетический профиль опухоли являются предикторами прогноза заболевания. Более высокие показатели выживаемости в группе больных от 12 до 18 месяцев с 4 стадией по INSS (International Neuroblastoma Staging System) без амплификации гена *MYCN* и 1 стадией по INSS с амплификацией гена *MYCN* позволяют рассматривать вопрос о снижении интенсивности терапии с возможным отказом от высокодозной ХТ и ауто-ТГСК в этих подгруппах.

2. Ответ на индукционный этап терапии является важным прогностическим фактором, лежащим в основе интенсификации индукционного лечения и постконсолидационной терапии для больных с НБЛ группы высокого риска с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии.

3. Локальный контроль является важным компонентом в лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска, включая метастатическую форму заболевания. Выполнение хирургического вмешательства, направленного на максимально радикальную и безопасную резекцию первичной опухоли, и проведение ЛТ оказывает значимое положительное влияние на отдаленные результаты лечения и может быть рекомендовано всем пациентам группы высокого риска.

4. Выполненная по показаниям радиоизотопная ^{131}I -МЙБГ-терапия является одним из элементов консолидационного этапа лечения для пациентов с НБЛ группы высокого риска с наличием МЙБГ-позитивной остаточной первичной опухоли и/или метастазов после завершения индукционного этапа терапии. Высокодозная ХТ на основе комбинации треоосульфана и мелфалана и ауто-ТГСК позволила сохранить сопоставимые результаты терапии при снижении токсической трансплантационной летальности по сравнению с режимом СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан).

5. Внедрение GD2-направленной иммунотерапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум частичного ответа (ЧО) на индукционный этап лечения, приводит к увеличению БСВ и ОВ при минимальной токсичности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» и 3.1.21 «Педиатрия» и соответствует паспорту специальностей.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в разработке дизайна исследования, анализе литературных данных и проведении мета-анализа по оценке влияния ответа на индукционный этап терапии на выживаемость, непосредственно участвовала в ведении больных и обсуждении клинических случаев, проводила динамическое наблюдение за пациентами на этапе катамнестического наблюдения. Диссертантом была разработана оригинальная база данных для регистрации пациентов с НБЛ в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), проведен расчет и анализ статистических параметров, положенных в основу выводов данной работы.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных данных обеспечена тщательным анализом литературных источников, включая мета-анализ и систематический анализ о влиянии индукционного этапа терапии у пациентов с НБЛ группы высокого риска на прогноз заболевания и использованием современных статистических методов для обработки данных. В исследование было включено 220 пациентов с НБЛ группы высокого риска. Апробация диссертационной работы состоялась 14.09.2023 г. на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при участии сотрудников клинических, лабораторных и научных подразделений.

Основные результаты работы докладывались на следующих научно-практических конференциях: Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», г. Москва, 24.10.2018 г.; X Конгрессе Национального общества детских гематологов онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации», г. Сочи, 26.04.2019 г.; Первой встрече экспертов в области лечения нейробластомы, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва 07.11.2019 г.; V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019», Санкт-Петербург, 21.06.2019 г.; IV Школе по диагностике и лечению эмбриональных опухолей, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, 29.11.2019 г.; I объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», г. Москва. 25.11.2020 г.; Научно-практической конференции «Роль иммунотерапии в лечении нейробластомы», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, 28.01.2021 г.; Окружном научно-практическом семинаре в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы», Приволжский федеральный округ, 31.03.2021 г.; Внеочередном XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н. 09.04.2021 г.; Областной научно-практической конференции «Инновационные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей», г. Пенза, 15.04.2021 г.; Московском онкологическом форуме, г. Москва, 21.05.2021 г.; I Съезде онкологов Оренбургской области, посвященном 75-летию онкологической службы Оренбургской области, г. Оренбург, 21.11.2021 г.; XVI Международной видеоконференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, г. Минск, 22.10.2021 г.; Конференции «Кооперированные исследования в области детской гематологии и онкологии», г. Москва, 04.06.2022 г.; форуме «Детская онкохирургия на Енисее», г. Красноярск. 24.06.2022 г.; VI Международном форуме онкологии и радиотерапии For Life, г. Москва, 20.09.2022 г.; I Ежегодной научно-практической конференции «Научные чтения памяти профессора Б. А. Колыгина» «GD2 - новая таргетная мишень в лечении злокачественных опухолей у детей», г. Санкт-Петербург, 30.09.2022 г.; XVII конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», посвященной 25-летию Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь, г. Минск, 21.10.2022 г.; III объединенном конгрессе НОДГО и РОДО, г. Москва, 24.11.2022 г.; XV Конгрессе Азиатского общества детских онкологов SIOP Asia, г. Ереван, 20.05.2023 г.; Всероссийском конгрессе с международным

участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунопатологии: от науки к практике», г. Москва, 01.06.-03.06.2023 г.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделений ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, специализированных подразделений региональных и федеральных клиник. На основании исследования были разработаны и утверждены Министерством Здравоохранения РФ клинические рекомендации по лечению пациентов с НБЛ от 20.05.2020 г.

Материалы диссертационной работы используются в лекциях и на практических занятиях по подготовке клинических ординаторов и курсах профессиональной переподготовке врачей-детских онкологов/гематологов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы были опубликованы 43 научные работы, из них 29 статей в центральных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия, а также 5 статей в зарубежных научных журналах.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 314 страницах машинописного текста и состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Мета-анализ», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации». Дополнительно представлен список используемых сокращений и список литературных источников, который включает 23 отечественных публикаций и 259 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 85 рисунками и 93 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критерии отбора пациентов и процедура сбора данных

Исследование было проведено на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период 01.01.2012 – 30.05.2021 гг. (113 мес.). В исследование включено 220 пациентов с установленным диагнозом «нейробластома», стратифицированных в группу высокого риска в рамках критериев протокола GPOH-NB2004, что составило 23,6%

от 932 пациентов с диагнозом НБЛ, ганглионейробластома (ГНБЛ) и ганглионейрома (ГН), зарегистрированных за этот период в исследовательской базе данных ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз «нейробластома» включал в себя различные гистологические подварианты нейробластомы (НБЛ) и ганглионейробластомы (ГНБЛ), и относился к злокачественным вариантам опухолей симпатической нервной системы (СНС), включенным в диагностическую группу IV Международной классификации ЗНО детского возраста, подгруппу IVa (НБЛ, код по ICD-O-3 - 9500/3; ГНБЛ, код по ICD-O-3 - 9490/3).

Критерии включения пациентов с НБЛ в группу высокого риска в рамках концепции протокола GPOH-NB2004:

1. 4 стадия заболевания по INSS, возраст 12 мес. - 18 лет.
2. Наличие амплификации гена *MYCN*, возраст 0-18 лет, любая стадия по INSS.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты, стратифицированные в группу высокого риска в рамках концепции GPOH-NB2004.

2. Проспективная регистрация в базе данных ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

3. Наличие информированного согласия.

Объем первичного обследования включал:

1. Клинический осмотр пациента с оценкой наличия общих и местных симптомов.

2. Лабораторные методы исследования – оценка уровня онкомаркеров - нейронспецифической енолазы (NSE), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

3. Визуализационные методы исследования – компьютерная томография (КТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ)/ ультразвуковое исследование (УЗИ) для оценки анатомической локализации первичной опухоли и метастатического распространения с описанием факторов риска по данным визуализации (Image Defined Risk Factors -IDFR). При выполнении первичной визуализации в другом лечебном учреждении в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводился референс всех данных.

4. Радиоизотопная диагностика – сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, позитронно-эмиссионная КТ (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), остеосцинтиграфия с бисфосфонатами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Для более детальной оценки распространенности опухолевого процесса применялась методика полуколичественного подсчета при проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ - Curie Scoring System, разработанная COG [Matthay K.K., 2003; Suc A., 2017].

5. Оценка поражения костного мозга (КМ). Статус КМ для пациентов с НБЛ определялся на основании цитологического и/или гистологического исследования. Забор

материала осуществляли путем пункции КМ из 4 точек или пункции КМ из 4 точек и трепанобиопсии подвздошных костей из 2 точек для пациентов старше 12 мес.

6. Гистологическое исследование. В случае проведения биопсии и/или удаления образования (первичная опухоль или метастатический очаг) операционный материал подвергался специальной обработке в рамках разработанного алгоритма для выполнения гистологического и иммуногистохимического исследования, а также для оценки молекулярно-генетических маркеров. Гистологический диагноз устанавливали в соответствии с международными критериями [Shimada H., 1984].

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

Критерии постановки диагноза нейробластома

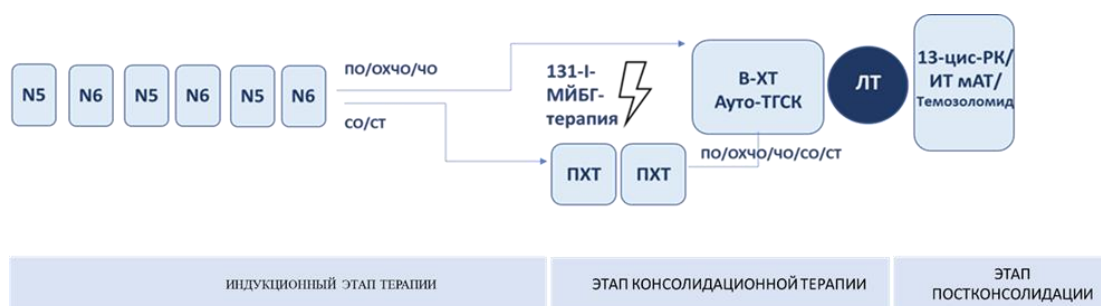
Диагноз «нейробластома» устанавливался на основании международных критериев постановки диагноза НБЛ [Brodeur G.M., 1993]:

- гистологическое исследование ткани опухоли (первичная опухоль или метастатический очаг) с/без выполнения иммуногистохимического исследования;
- выявление клеток НБЛ в КМ, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии;
- клиническое обследование (типичная для НБЛ анатомическая локализация первичной опухоли, наличие атипичных клеток в КМ). В дальнейшем диагноз НБЛ для этой группы подтверждался гистологически при выполнении отсроченного оперативного вмешательства.

Стадия заболевания определялась согласно международным критериям [Brodeur G.M., 1993].

Протокол терапии для пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-NB2004. Общий план терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска представлен на Рисунке 1 и включал проведение нескольких этапов: индукционная терапия, этап консолидации и этап постконсолидационной терапии.



Примечание: часть пациентов с ЧО ответом на индукционный этап терапии при отсутствии санации КМ получали дополнительные курсы ПХТ (интенсификацию индукционного этапа)

Рисунок 1 - Общая схема терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска на основе модифицированного протокола GPOH-NB2004

Модификация оригинального протокола GPOH-NB2004 включала в себя:

1. Замену виндезина на винкрестин в курсах ПХТ.
2. Интенсификацию режима индукционной терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом: ЧО, смешанный ответ (СО) или стабилизация (СТ).
3. Изменение режима высокодозной химиотерапии перед ауто-ТГСК с режима СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан) оригинального протокола GPOH-NB2004 на режим треосульфам/мелфалан (ТreoMel).
4. Интенсификацию постконсолидационной терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап лечения (смешанный ответ или стабилизация) с добавлением темозоломида к дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой (13-цис-РК).
5. Проведение ЛТ на ложе первичной опухоли в дозе 21 Гр при неизвестном МЙБГ-статусе на момент постановки диагноза и облучение единичных резидуальных метастатических очагов.
6. Проведение иммунотерапии МАТ динутуксимабом бета (5 курсов) в комбинации с 13-цис-РК на этапе постконсолидационной терапии для пациентов с «хорошим» ответом на индукционный этап (ПО, ОХЧО, ЧО).

Индукционный этап терапии

После постановки диагноза, определения стадии и группы риска, пациенты получали 6 циклов индукционной ПХТ альтернирующими курсами по схеме N5 и N6 (для детей до 6 мес. жизни курсы N4). Курсы ПХТ проводились с интервалом в 21 день от начала предыдущего курса. Этап афереза выполнялся после 3-5 курса индукционной ПХТ. Для пациентов с неудовлетворительным ответом на стандартные 6 курсов индукционной терапии, оцениваемым как ЧО (при отсутствии санации КМ), СО и СТ согласно

международным критериям оценки ответа [Brodeur G.M., 1993] и при отсутствии признаков прогрессирования, было принято решение о проведении дополнительных курсов ПХТ (интенсификация индукционной терапии). С 2012 г. по 2017 г. интенсификация индукционного этапа терапии проводилась по схеме N8 (топотекан, циклофосфамид, этопозид). С 2017 г. в качестве дополнительных курсов индукции использовалась схема на основе иринотекана и темозоломида. Оценка ответа на интенсификацию индукции проводилась после каждого двух курсов терапии. При отсутствии прогрессии пациенты переходили к выполнению высокодозной ХТ и ауто-ТГСК.

Концепция подходов интенсификации индукционной терапии эволюционировала со временем в отношении пациентов с ЧО при отсутствии санации КМ. Только двое больных в 2012 г. с ЧО получили интенсификацию индукционной терапии. В последующем такие пациенты после завершения индукционного этапа терапии переходили к высокодозной ХТ и ауто-ТГСК.

Этап консолидации

Этап консолидации включал в себя: 113-И-МЙБГ-терапию и высокодозную ХТ с последующим переливанием аутологичных стволовых клеток. Показаниями для перехода к этапу консолидации являлось отсутствие прогрессии заболевания и выраженной органной токсичности (более 3 степени) (в этом случае решение принималось коллегиально при участии трансплантационной группы ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Терапия 131-И-МЙБГ проводилась с 07.2014 г. при наличии показаний: МЙБГ-позитивные очаги (первичная опухоль и /или метастазы) по данным диагностической сцинтиграфии с 123-И-МЙБГ, которая выполнялась после завершения индукционной терапии. Доза введения препарата 131-И-МЙБГ составляла 12 мКи/кг. Терапия проводилась в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (руководитель отдела ядерной и радиационной медицины – д.м.н. Д.К. Фомин).

Высокодозная химиотерапия проводилась по двум схемам. Первая схема – режим СЕМ (карбоплатин/этопозид/мелфалан), используемая в оригинальном протоколе GPOH-NB2004 (с 2012г.), и вторая схема (с 2014 г.) - режим TreoMel (треосульфат/мелфалан).

Локальный контроль

Локальный контроль за первичной опухолью включал в себя два этапа: хирургическое удаление и ЛТ (по показаниям).

Объем **инициального оперативного вмешательства** определялся в зависимости от размеров и локализации первичной опухоли и наличия/отсутствия IDFR, метастатического распространения заболевания и общего соматического статуса пациента.

При наличии небольших локальных образований, преимущественно без IDFR, при относительно удовлетворительном соматическом статусе и/или без очагов отдаленного метастазирования пациент рассматривался как кандидат для проведения инициально радикального хирургического вмешательства. При выявлении больших, массивных образований с наличием множественных IDFR, при отсутствии поражения костного мозга и отдаленных метастатических сайтов пациент рассматривался как кандидат для проведения биопсии первичной опухоли. При наличии у пациента мягкотканного метастатического очага (например, отдаленный лимфатический узел), легко доступного для биопсии, больной рассматривался как кандидат для проведения биопсии/удаления метастатического узла.

Решение об объеме операции принималось на основе междисциплинарного обсуждения с врачами-детскими онкологами, хирургами, специалистами службы визуализации.

Определение объема хирургического вмешательства при НБЛ:

1. Макроскопически радикальное хирургическое вмешательство - опухоль визуально удалена полностью по мнению оперирующего хирурга (100%).
2. Макроскопически остаточная опухоль - удаление опухоли по мнению оперирующего хирурга менее 100%, но более 50%.
3. Биопсия - удаление менее 50% от объема опухоли.

Объем хирургического вмешательства оценивался по данным анализа протоколов хирургического вмешательства, основанных на мнении оперирующего хирурга.

Отсроченное (second-look) хирургическое вмешательство было направлено на удаление первичной опухоли, которая потенциально должна была уменьшиться на фоне предшествующих курсов ПХТ. Хирургическое вмешательство планировалось после 4-го, 5-го или 6-го курса индукционной ПХТ. Предпочтительным было выполнение хирургического вмешательства до проведения ЛТ. В отдельных случаях, например, при сложном анатомическом расположении опухоли и высоком риске развития интраоперационных и постоперационных осложнений, хирургическое вмешательство могло быть выполнено после высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. Решение в данном случае принималось совместно детскими онкологами и хирургами.

Полученные результаты визуализации обсуждались на междисциплинарной конференции совместно с врачами-рентгенологами, хирургами, детскими онкологами для

определения оптимальных сроков и объема операции. Целью отсроченного хирургического вмешательства являлось максимально полное удаление остаточного компонента первичной опухоли при минимальном риске развития постоперационных осложнений, также рекомендовалось избегать органоуносящих операций.

Под термином «лучшая операция» понимали то хирургическое удаление опухоли, которое было выполнено в максимальном объеме.

Лучевая терапия

Вторым элементом локального контроля при лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска являлась дистанционная ЛТ.

Дистанционная ЛТ была рекомендована пациентам с метаболически активной остаточной первичной опухолью после завершения этапа индукционной терапии (суммарная очаговая доза (СОД) 36-40 Гр), как предусмотрено в оригинальном протоколе GPOH-NB2004. Метаболически активная остаточная опухоль определялась как:

- остаточная опухоль, накапливающая радиофармпрепарат при проведении скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ (при условии инициально МЙБГ-позитивного статуса опухоли);
- накопление контрастного препарата при проведении визуализационных методов обследования в виде КТ/МРТ (только для опухолей, которые были МЙБГ-негативны при проведении инициальной скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ).

Модификация протокола в отношении ЛТ предусматривала ее проведение при неизвестном инициальном МЙБГ-статусе (инициально диагностическая скинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ не выполнялась). В этом случае показания к проведению ЛТ определялись индивидуально совместно с лучевыми терапевтами. СОД в данном случае составляла 21 Гр. Также проводилась ЛТ (СОД 21 Гр) на одиночный МЙБГ-позитивный метастатический очаг, который определялся на контрольной скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ, выполненной после завершения этапа индукционной терапии. Решение в данном случае принималось на междисциплинарной конференции при участии детских онкологов, лучевых терапевтов, специалистов отделения радионуклидной диагностики с учетом локализации метастатического очага и риска развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ) терапии.

Выполнение ЛТ было рекомендовано после проведения ауто-ТГСК и достижения приживления трансплантата. В большинстве случаев ЛТ проводилась после первого курса дифференцировочной терапии 13-цис-РК.

Этап постконсолидационной терапии

Основным компонентом постконсолидационной терапии, который получали все пациенты группы высокого риска, была дифференцировочная терапия 13-цис-РК. Препарат назначался в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом с +30 дня от миелоинфузии после восстановления кроветворения. Всего было предусмотрено 9 курсов 13-цис-РК.

С 03.2018 г. в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был разработан и утвержден экспертным советом по онкологии и независимым этическим комитетом протокол по иммунотерапии GD2-моноклональными антителами ch14.18/СНО (динутуксимаб бета).

Показанием для проведения иммунотерапии динутуксимабом бета являлось достижение ПО или ОХЧО (очень хороший частичный ответ) после этапа индукционной терапии. С 04.2021 г., после создания указом Президента РФ № 16 от 15.01.2021 г. Фонда поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» (Фонд Круг добра), критерии назначения динутуксимаба бета были расширены и включали пациентов с ПО, ОХЧО и ЧО (полная санация костного мозга и достижение ЧО со стороны других зон метастазирования с уменьшением не менее чем на 50% очагов патологического накопления радиофармпрепарата по данным контрольной сцинтиграфии с 123-^I-МЙБГ по сравнению с инициальным поражением и наличие не более трех МЙБГ-позитивных остеомерулярных очагов), что соответствовало критериям проведения иммунотерапии группой SIOPEN.

Данный вид терапии проводился после завершения этапа консолидационной терапии не ранее 60 дня от ауто-ТГСК. Терапия динутуксимабом бета включала в себя 5 циклов в виде непрерывной 10-дневной инфузии в дозе 10 мг/м²/сут.

Для больных с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии (СО и СТ) была разработана стратегия интенсификации постконсолидации. В качестве дополнительного препарата к 9 курсам 13-цис-РК был выбран темозоломид, показавший свою эффективность у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением НБЛ. Данная концепция была разработана и утверждена на экспертном совете по онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 12.2019 г. и одобрена независимым этическим комитетом.

Терапия темозоломидом начиналась на 29 день от начала первого цикла приема 13-цис-РК в дозе 150 мг/м²/сут в 1-5 дни. Дата начала очередного курса 13-цис-РК на 6 сутки от начала приема темозоломида. Длительность каждого цикла – 28 дней. В течение 3-месячного перерыва между курсами приема 13-цис-РК (6 и 7 курсами) прием темозоломида продолжался. Суммарно проводилось 12 курсов темозоломида.

Критерии оценки ответа на терапию

Контрольное обследование на этапах индукционной терапии проводилось после 2, 4, 6 курсов ПХТ, после завершения интенсифицированной индукционной терапии, а также через 3 мес. от ауто-ТГСК и после завершения всей программной терапии. Обследование включало весь спектр диагностических методов, оценка ответа проводилась согласно международным критериям [Brodeur G.M., 1993]. В рамках данных критериев выделялись следующие варианты ответа: ПО, ОХЧО, ЧО, СО, СТ и прогрессирование.

Статистический анализ

Для сбора и хранения данных о пациентах с нейрогенными опухолями в 2012 г. была разработана база данных на основе программы Microsoft Excel 2010.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием ряда программных продуктов: “IBM SPSS Statistics 27.0”, “MedCalc v. 19.5.6”, “Stata v. 17.0”, “RevMan v. 5.4”.

Оценка закона распределения, описательная статистика

Проверка гипотезы о нормальности закона распределения данных выполнялась по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса (при $N > 150$) и Шапиро-Уилка (в малых группах). p -уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза о нормальности закона распределения, выбран равным 0,05. В связи со смещением распределения количественных параметров для проведения сравнительных тестов между группами использовались непараметрические критерии, а в качестве описательной статистики выбрано представление вида - медиана, разброс данных (минимальное значение и максимальное значение). Для визуального представления распределения количественных признаков в нескольких группах использованы box-plot диаграммы, также использовались круговые и столбчатые диаграммы.

Межгрупповой анализ

Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием U -критерия Манна-Уитни. Для порядковых признаков сравнение проводилось с использованием хи-квадрат критерия Пирсона, при условии частоты признака менее 10% или при малом объеме одной из групп (менее 50) применялся точный критерий Фишера. Критический уровень значимости установлен на уровне 0,05.

Анализ выживаемости

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБЛ до смерти пациента от любых причин или до даты последнего наблюдения за больным.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБЛ до развития неблагоприятного события, под которым понимали прогрессию, рецидив (в случае достижения ПО), вторичную злокачественную опухоль, смерть пациента от любых причин или дату последнего наблюдения за пациентом.

Для расчета медианы наблюдения за пациентами использовали медиану наблюдения от момента постановки диагноза до развития цензурированного события. С целью исследования цензурированных данных выполнялась оценка Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. Оценка различий ОВ и БСВ в исследуемых группах за период наблюдения выполнялась с использованием log-rank теста. Кумулятивная выживаемость оценивалась в следующие временные периоды: 1 год, 3 года, 5 лет с указанием стандартного отклонения (СтО).

Многофакторный анализ

Для определения независимых предикторов неблагоприятного исхода был проведен многофакторный анализ – использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом откорректированного отношения рисков (hazard ratio - HR) и его 95% доверительного интервала (ДИ), подразумевающая прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Оценка данных катамнеза и выживаемости проводилась по состоянию на 03.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов

В исследование включены 220 пациентов с НБЛ группы высокого риска за период с 01.01.2012 – 30.05.2021 г. (113 мес.), получавших терапию в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, клинические характеристики которых в целом соответствовали данным, полученным в международных исследованиях, с превалированием больных с 4 стадией заболевания (191/220,86,8%) и выявлением амплификации гена *MUCN* в половине случаев (111/220,50,5%). Общая характеристика больных представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с НБЛ группы высокого риска, включённых в исследование

| Параметр | Абсолютное значение | % |
|---|---|------------|
| Пол | | |
| муж | 127 | 57,7 |
| жен | 93 | 42,3 |
| Возраст на момент постановки диагноза (мес.) | Медиана 31,9 мес. (разброс 0,8–173,0 мес.) | |
| Распределение по возрастным группам: | | |
| 0–12 мес. | 28 | 12,7 |
| 12,1–18 мес. | 15 | 6,8 |
| 18,1–60 мес. | 148 | 67,3 |
| 60,1–180 мес. | 29 | 13,2 |
| Локализация первичной опухоли | | |
| Область шеи | 3 | 1,3 |
| Заднее средостение | 17 | 7,7 |
| Надпочечник | 104 | 47,3 |
| Забрюшинно внеоргано | 84 | 38,2 |
| Малый таз | 3 | 1,4 |
| Без первичного очага | 2 | 0,9 |
| Более одной анатомической локализации | 7 | 3,2 |
| Гистологический тип опухоли* (n = 160) | 160 | 100 |
| Нейробластома, недифференцированный подтип | 23 | 14,4 |
| Нейробластома, низкодифференцированный подтип | 116 | 72,5 |
| Нейробластома, дифференцированный подтип | 3 | 1,9 |
| Ганглионейробластома | 4 | 2,5 |
| Нейробластома, с неустановленным гистологическим подтипом | 14 | 8,7 |
| Статус гена MYCN | | |
| Амплификация | 111 | 50,5 |
| Амплификации не выявлено | 88 | 40,0 |
| Gain | 15 | 6,8 |
| Исследование не проводилось | 6 | 2,7 |
| Статус 1p | | |
| Делеция/дисбаланс | 85 | 38,6 |
| Изменений не выявлено | 109 | 49,6 |
| Исследование не проводилось | 26 | 11,8 |
| Статус 11q | | |
| Делеция | 41 | 18,6 |
| Дисбаланс | 2 | 1,0 |
| Изменений не выявлено | 136 | 61,8 |
| Исследование не проводилось | 41 | 18,6 |
| Стадии заболевания по INSS | | |
| 1 | 3 | 1,4 |
| 2 | 9 | 4,1 |
| 3 | 11 | 5,0 |
| 4 | 191 | 86,8 |
| 4S | 6 | 2,7 |
| Всего пациентов | 220 | 100 |

Примечание: * Только для пациентов, которым изначально выполнялось хирургическое вмешательство (биопсия или удаление первичной опухоли/биопсия или удаление метастатического очага)

Клинические и биологические прогностические факторы

Для выявления факторов, влияющих на прогноз заболевания у пациентов с НБЛ группы высокого риска, был проведен однофакторный (Таблица 2) и многофакторный анализ для всей когорты пациентов, включенных в исследование, и отдельно для больных с 4 стадией заболевания.

Таблица 2 - Факторы, влияющие на БСВ и ОВ пациентов с НБЛ группы высокого риска при проведении однофакторного анализа

| Параметр | Все пациенты (n=220) | | Пациенты с 4 стадией (n=191) | |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|------------------------------|------------------|
| | 3-летняя БСВ | 3-летняя ОВ | 3-летняя БСВ | 3-летняя ОВ |
| Пол | | | | |
| жен | 47,4±5,3 | 67,8±4,9 | 28,2±4,7 | 51,3±5,1 |
| муж | 32,8±4,5 | 53,7±4,7 | 38,8±5,6 | 61,6±5,6 |
| p | 0,128 | 0,016 | 0,425 | 0,079 |
| Возраст | | | | |
| ≤12 мес. | 38,5±9,4 | 41,9±9,5 | 15,6±9,7 | 21,9±10,5 |
| 12,1-18мес. | 73,3±11,4 | 73,3±11,4 | 69,2±12,8 | 69,2±12,8 |
| 18,1-60 мес. | 37,9±4,2 | 63,6±4,2 | 32,4±4,4 | 59,3±4,6 |
| 60,1-180 мес. | 24,4±8,6 | 67,0±9,1 | 24,4±8,6 | 67,0±9,1 |
| p | 0,074 | 0,230 | 0,004 | 0,008 |
| Локализация первичной опухоли | | | | |
| Надпочечник/забрюшинно | 39,1±3,7 | 59,4±3,7 | 31,3±3,9 | 54,5±4,1 |
| Заднее средостение | 47,8±13,1 | 79,6±10,6 | 43,9±13,6 | 78,1±11,3 |
| Шея/малый таз | 25,0±20,4 | 75,0±21,7 | 25,0±21,7 | 50,0±25,0 |
| p | 0,418 | 0,138 | 0,512 | 0,171 |
| Статус гена MYCN | | | | |
| Амплификация | 37,1±4,8 | 46,7±5,0 | 20,9±4,9 | 31,4±5,6 |
| Нет амплификации/gain | 43,2±5,2 | 77,9±4,3 | 43,5±5,2 | 77,9±4,3 |
| p | 0,175 | 0,004 | <0,001 | <0,001 |
| Статус 1p | | | | |
| Делеция/дисбаланс | 33,5±5,4 | 50,4±5,6 | 25,7±5,6 | 43,4±6,3 |
| Нет изменений | 48,8±5,0 | 71,9±4,5 | 43,4±5,3 | 69,4±4,9 |
| p | 0,028 | 0,018 | 0,011 | 0,003 |
| Статус 11q | | | | |
| Делеция | 41,7±7,9 | 75,1±6,8 | 37,8±8,2 | 78,8±6,7 |
| Нет делеции | 42,9±4,5 | 58,0±4,5 | 35,6±4,9 | 52,1±5,1 |
| p | 0,839 | 0,888 | 0,457 | 0,457 |
| Стадия заболевания по INSS | | | | |
| 1 стадия | 100 | 100 | Не применимо | Не применимо |
| 2 стадия | 77,8±13,9 | 88,9±10,5 | Не применимо | Не применимо |
| 3 стадия | 90,0±9,5 | 100 | Не применимо | Не применимо |
| 4 стадия | 32,8±3,6 | 55,7±3,8 | 32,8±3,6 | 55,7±3,8 |
| 4S стадия | 50,0±20,4 | 50,0±20,4 | Не применимо | Не применимо |
| p | 0,001 | 0,002 | | |

При анализе всей группы пациентов, включенных в исследования, девочки имели более высокие показатели ОВ. Возраст также имел прогностическое значение. В нашей работе показатели 3-летней БСВ и ОВ были выше в возрастной группе от 12,1 мес. до 18 мес. (73,3±11,4%), как в общей когорте пациентов, так и в группе больных с 4 стадией заболевания, для которых 3-летняя БСВ и ОВ составила 69,2±12,8% и была выше, чем у больных в возрасте <12 мес. и старше 18 мес. на момент постановки диагноза (Рисунок 2).

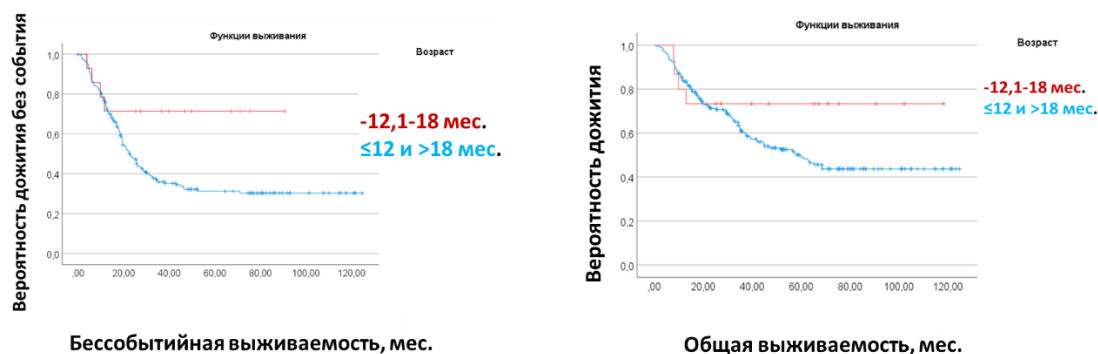


Рисунок 2 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБ1 группы высокого риска в зависимости от возраста на момент постановки диагноза (голубая линия – возраст ≤ 12 мес. и > 18 мес., красная линия – возраст 12,1-18 мес.)

По результатам последних международных исследований (COG, SIOPEN) возрастной порог включения в группу высокого риска был повышен с 12 мес. до 18 мес. в связи с тем, что пациенты от 12 до 18 мес. имели более высокие показатели БСВ, чем более старшая когорта больных. При этом в протоколе GPOH-NB2004 возраст для стратификации в группу высокого риска для пациентов с 4 стадией оставался на уровне 12 мес. Таким образом, с учетом собственных и литературных данных возрастной порог включения в группу высокого риска может быть пересмотрен.

Анатомическая локализация первичной опухоли не оказывала статистически значимого прогностического влияния, как в общей когорте больных, так и в группе пациентов с 4 стадией заболевания. Большинство пациентов, включенных в исследование 197/220 (89,5%), имели метастатическую форму заболевания: у 191/197 (97,0%) – 4 стадия по INSS и у 6/197 (3%) – 4S стадия. Самой малочисленной подгруппой были пациенты с 1 стадией, которые стратифицированы в группы высокого риска за счет наличия амплификации гена *MYCN* – 3/220 (1,4%). Стадия заболевания имела прогностическое значение. Самые низкие показатели 3-летней БСВ были отмечены у пациентов с 4 стадией заболевания - $32,8 \pm 3,6\%$, а 3-летняя ОВ была самой низкой для пациентов с метастатическими стадиями 4 и 4S (3-летняя ОВ $55,7 \pm 3,8\%$ при 4 стадии и при 4S ОВ – $50,0 \pm 20,4\%$). При этом все пациенты с 1 стадией живы без развития неблагоприятных событий. Учитывая, что в ряде международных протоколов пациенты с 1 стадией (L1 стадией по INRGSS) заболевания и наличием амплификации гена *MYCN* могут относиться к группе наблюдения (COG) или промежуточного риска (SIOPEN) и принимая во внимание высокий риск ОПЭ терапии, возможен пересмотр тактики ведения этих пациентов с отказом от проведения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК (Рисунок 3).

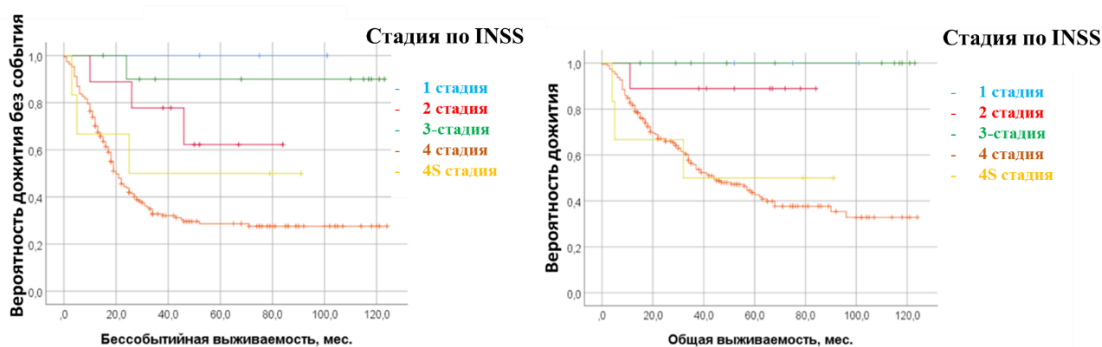


Рисунок 3 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от стадии заболевания по INSS (голубая линия – 1 стадия, красная линия – 2 стадия, зеленая линия – 3 стадия, оранжевая линия – 4 стадия, желтая линия – 4S стадия)

Характер и степень метастатического распространения опухоли у пациентов с 4 стадией НБЛ ($n = 191$) также имели прогностическое значение. Пациенты с 4 стадией заболевания в 27/191 (14,1%) случаях имели по одному компартменту метастатического распространения и характеризовались статистически значимо более высокими показателями 3-летней БСВ ($62,6 \pm 9,4\%$) по сравнению с подгруппами с наличием двух и более компартментов ($p = 0,046$). Более высокие показатели 3-летней ОВ также были отмечены в группе больных с одной или двумя зонами метастатического поражения ($66,3 \pm 9,2\%$ и $68,8 \pm 5,5\%$, соответственно) по сравнению с пациентами с тремя и более метастатическими компартментами, хотя статистически значимой разницы выявлено не было ($p = 0,585$) (Рисунок 4).

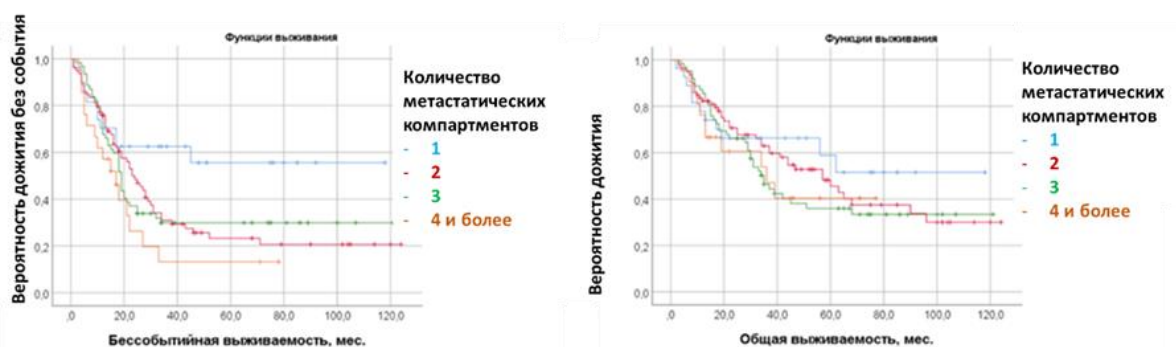


Рисунок 4 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с 4 стадией НБЛ группы высокого риска в зависимости от количества компартментов метастатического распространения опухоли (голубая линия – 1 компартмент, красная линия – 2 компартмента, зеленая линия – 3 компартмента, оранжевая линия – 4 и более компартментов)

Несмотря на то, что наиболее частой областью метастатического поражения при 4 стадии НБЛ группы высокого риска в нашем исследовании были костный мозг (155/191, 81,2%) и кости скелета (151/191, 79,1%), они не оказывали прогностического влияния на выживаемость. При этом, локализации метастазов в более редких зонах, таких как легкие/плевра (22/191, 11,5%) и печень (26/191, 13,6%), приводили к снижению 3-летней ОВ до $31,7 \pm 12,5\%$ при метастазах в легкие/плевру против $60,5 \pm 4,0\%$ у пациентов без данной локализации метастазов ($p = 0,019$) (Рисунок 5), и 3-летней БСВ до $10,3 \pm 6,3\%$ при метастатическом поражении печени против $36,6 \pm 4,0\%$ для больных без данной локализации метастазов ($p < 0,001$), а также к снижению 3-летней ОВ до $40,6 \pm 9,9\%$ при метастазах в печени против $60,4 \pm 4,1\%$ ($p < 0,004$) (Рисунок 5).

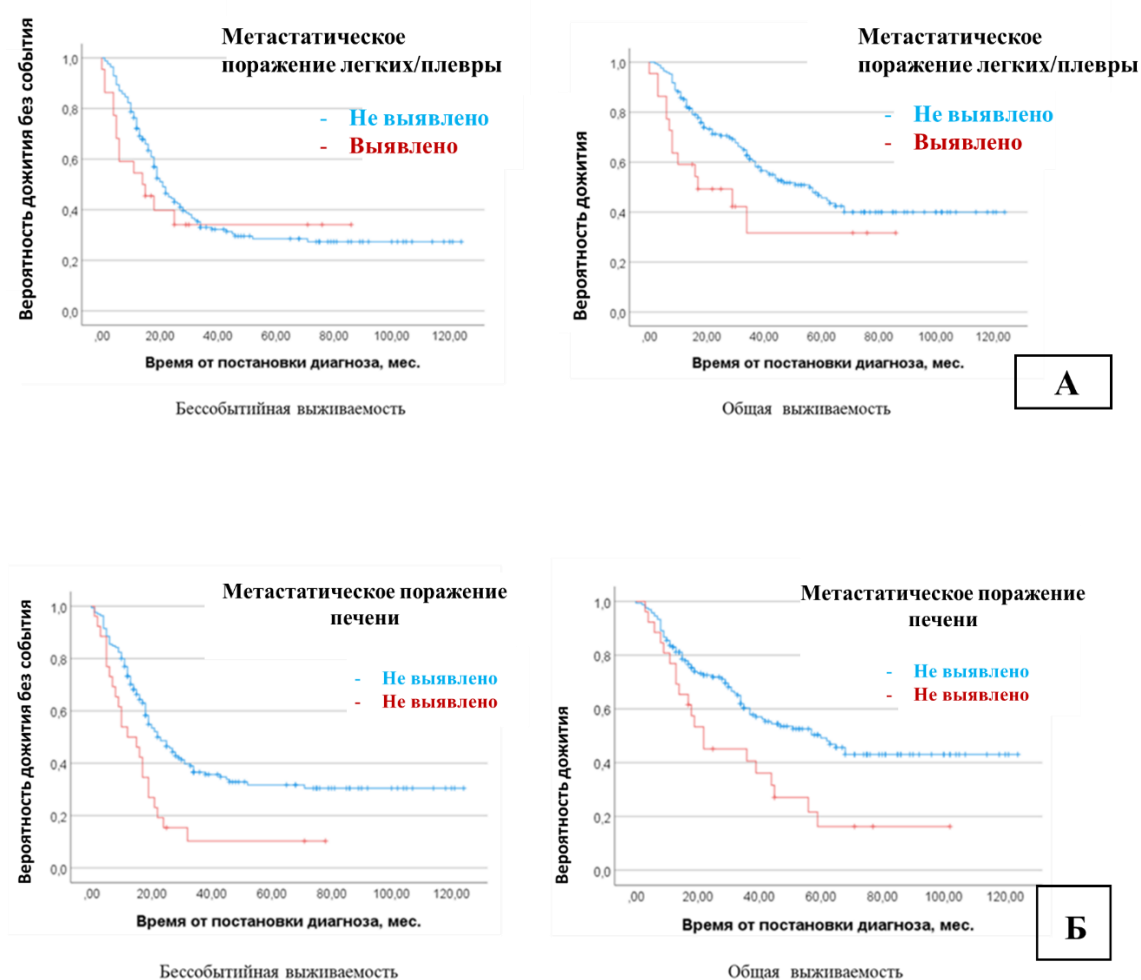


Рисунок 5 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с 4 стадией НБЛ группы высокого риска в зависимости от метастатического поражения легких/плевры (А) и печени (Б) (А - голубая линия – метастазы в легкие/плевру не выявлены, красная линия – выявлено метастатическое поражение легких/плевры) (Б - голубая линия – метастазы в печени не выявлены, красная линия – выявлено метастатическое поражение печени)

Прогностическое значение молекулярно-генетического профиля опухоли

Наличие амплификации гена *MYCN* было выявлено у половины больных, включенных в исследование (111/214, 51,9%), и не оказывало статистически значимого влияния на БСВ при анализе на всей когорте пациентов (3-летняя БСВ при выявлении амплификации гена *MYCN* составила 37,1% против 43,1% без амплификации ($p = 0,175$)), однако у пациентов без амплификации были статистически значимо более высокие показатели ОВ (3-летняя ОВ для группы пациентов с амплификацией гена *MYCN* 46,7±5,0% и 77,9±4,3% у пациентов без амплификации) ($p=0,004$) (Таблица 2). У пациентов с 4 стадией заболевания наличие амплификации гена *MYCN* приводило к статистически значимому снижению и БСВ и ОВ. Так, 3-летняя БСВ составила 20,9±4,9% для пациентов с 4 стадией и с наличием амплификации гена *MYCN*, против 43,5±5,2% у больных без амплификации ($p = 0,001$). Общая выживаемость у пациентов с 4 стадией и амплификацией также была статистически значимо ниже (31,4±5,6%), чем у больных без амплификации (77,9±4,3%) ($p = 0,001$). Таким образом, наличие амплификации *MYCN* является важным прогностическим маркером у пациентов с 4 стадией НБЛ группы высокого риска в однофакторном анализе.

Делеция/дисбаланс 1p, выявленные у 85/220 (38,6%) больных, приводили к снижению и БСВ, и ОВ, как на всей когорте пациентов, так и у больных только с 4 стадией заболевания. Пациенты без наличия делеции/дисбаланса 1p имели лучшие показатели 3-летней БСВ (при выявлении делеции/дисбаланса 1p – 33,5±5,4% и при отсутствии изменений – 48,8±5,0%, $p = 0,028$) и 3-летней ОВ (при выявлении делеции/дисбаланса 1p – 50,4±5,6% и при отсутствии изменений – 71,9±4,5%, $p = 0,018$). В группе пациентов с 4 стадией заболевания отсутствие изменений 1p характеризовалось статистически более высокими показателями 3-летней БСВ – 43,4±5,3%, против 25,7±5,6% при выявлении делеции/дисбаланса ($p = 0,011$) и 3-летней ОВ (69,4±4,9% против 43,4±6,3%, соответственно, $p = 0,003$). При этом наличие делеции 11q у 41/220 (18,6%) больных не оказывало влияния на выживаемость.

Клиническая презентация заболевания и постановка диагноза

Медиана времени от появления первых клинических признаков заболевания до постановки диагноза НБЛ составила 37 дней (разброс от 1-367 дней), медиана от момента постановки диагноза до начала терапии составила 6 дней (разброс 0-117 дней). Отмечались сложности стратификации пациентов с группой высокого риска с локальными стадиями заболевания при позднем направлении материала для цитогенетического исследования, что приводило к задержке начала терапии. Большинство пациентов (196/220, 89,1%) имело разнообразную клиническую симптоматику на момент дебюта заболевания. У 24/220

(10,9%) образование было выявлено случайно – при прохождении планового осмотра/обследования или самостоятельно выявлено родителями пациентов без наличия клинических жалоб. Из 196 пациентов с клинической симптоматикой на момент постановки диагноза 80 (40,8%) имели неспецифические общие симптомы – повышение температуры, слабость, общее недомогание, снижение веса и аппетита, разлитой болевой синдром (кости, мышцы), общее беспокойство у больных первых месяцев жизни. 25/196 (12,8%) больных имели клиническую симптоматику, четко указывающую на наличие метастатического очага – пальпируемое образование (увеличенный лимфатический узел), экзофтальм, локализованный костный болевой синдром.

Интересным представляется клиническая презентация НБЛ в виде неврологического паранеопластического синдрома - опсоклонус-миоклонус у двух пациентов, что является крайне редкой ситуацией в группе высокого риска.

У большинства пациентов (113/220, 51,4%) диагноз НБЛ был установлен на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли, у 47/220 (21,4%) на основании гистологического исследования ткани метастаза, у 57/220 (25,9%) – по данным цитологического/морфологического исследования костного мозга. Только у трех пациентов (1,3%) диагноз был установлен на основании клинического обследования и данных визуализационных методов исследования (КТ/МРТ/сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ), в последствии диагноз был подтвержден гистологически.

Терапия пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Индукционный этап терапии

Первый этап терапии, направленный на максимальное сокращение опухолевой массы, завершили 205/220 (93,2%), у 15/220 (6,8%) данный этап не был завершен. Причинами незавершения индукционного этапа являлись: у 12/15 больных – прогрессия заболевания на этапе проведения терапии с медианой курсов до прогрессии 4 (разброс 2-5) и у 3/15 хирургические осложнения, в двух случаях повлекшие летальный исход и у одного пациента развитие тяжелой гастроэнтерологической патологии.

Таким образом, прогрессия на этапе проведения индукционной терапии наблюдалась в 5,5% случаев. Эту группу составили пациенты с метастатической формой НБЛ (11/12 с 4 стадией заболевания и 1/12 с 4S стадией). У 9/12 выявлена амплификация гена *MYCN* и в половине случаев (6/12) выявлена делеция 1p. В дальнейшем прогноз в этой группе был неблагоприятным: 10/12 (83,4%) пациентов погибли от прогрессии опухолевого процесса.

Для всей группы больных, включенных в исследование, медиана длительности индукционной терапии (от начала первого курса ПХТ до начала последнего курса ПХТ) для пациентов, завершивших данный этап (n=205), составила 129 дней (разброс 109-505 дней).

В рамках концепции протокола GPOH-NB2004 пациенты без прогрессии заболевания после завершения стандартной индукционной терапии могли переходить к следующему этапу терапии – высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. Однако в других международных протоколах использовалась концепция проведения дополнительной терапии с целью улучшения ответа перед ауто-ТГСК у пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии. Так, группой SIOPEN предусмотрено добавление двух курсов ПХТ с доксорубицином для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию, несоответствующим критериям начала высокодозной ХТ (Amoroso L., et al. 2018). В нашей работе была предусмотрена концепция интенсификации индукции для пациентов с неудовлетворительным ответом (хуже ЧО) после 6 курсов стандартной ПХТ. 23/220 (10,5%) больных получили интенсифицированную индукцию (16/23 (69,6%) по схеме N8 (с топотеканом) и 7/23 (30,4%) по схеме иринотекан/ темозоломид). Общая характеристика пациентов и исходы терапии представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика пациентов, получивших интенсифицированную индукционную терапию (по схеме N8 и по схеме иринотекан/темозоломид)

| Параметр | Режим ПХТ N8 (n=16/100%) (абс./%) | Режим ПХТ I/T* (n=7/100%) (абс./%) | Общее количество пациентов, получивших интенсифицированную индукцию (n=23/100%) (абс./%) |
|--|--|---------------------------------------|--|
| Медиана (разброс) возраста на момент постановки диагноза | 42,5 мес. (8,9-169,6 мес.) | 53,3 мес. (41,2-173,0 мес.) | 49,1 мес. (8,9-173,0 мес.) |
| Распределение по полу | | | |
| Муж | 8/50 | 6/85,7 | 14/60,9 |
| Жен | 8/50 | 1/14,3 | 9/39,1 |
| Локализация первичной опухоли | | | |
| Надпочечник | 7/43,7 | 3/42,8 | 10/43,5 |
| Забрюшинно внеорганно | 6/37,5 | 2/28,6 | 8/34,8 |
| Малый таз | 0/0 | 2/28,6 | 2/8,7 |
| Заднее средостение | 2/12,5 | 0/0 | 2/8,7 |
| Более одной локализации | 1/6,3 (забрюшинно внеорганно и малый таз) | 0/0 | 1/4,3 |
| Количество компартментов метастатического распространения | | | |
| 1 компартмент | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 2 компартмента | 5/31,2 | 4/57,1 | 9/39,1 |
| 3 компартмента | 9/56,3 | 2/28,6 | 11/47,8 |
| 4 и более компартментов | 2/12,5 | 1/14,3 | 3/13,1 |
| Локализация метастазов** | | | |
| Костный мозг | 16/100 | 6/85,7 | 22/95,7 |
| Кости скелета | 16/100 | 7/100 | 23/100 |
| Отдаленные лимфатические узлы | 7/43,7 | 3/42,8 | 10/43,5 |
| Печень | 3/18,7 | 0/0 | 3/13,0 |
| Легкие/плевра | 2/12,5 | 1/14,3 | 3/13,0 |

| Продолжение таблицы 3 | | | |
|---|---|--|--|
| Параметр | Режим ПХТ N8 (n=16/100%) (абс./%) | Режим ПХТ I/T* (n=7/100%) (абс./%) | Общее количество пациентов, получивших интенсифицированную индукцию (n=23/100%) (абс./%) |
| Статус гена MYCN | | | |
| Амплификация | 5/31,2 | 2/28,6 | 7/30,4 |
| Амплификации не выявлено | 11/68,8 | 5/71,4 | 16/69,6 |
| Исследование не проводилось | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Статус 1p | | | |
| Делеция/дисбаланс | 8/50,0 | 2/28,6 | 10/43,5 |
| Изменений не выявлено | 7/43,7 | 4/57,1 | 11/47,8 |
| Исследование не проводилось | 1/6,3 | 1/14,3 | 2/8,7 |
| Статус 11q | | | |
| Делеция | 6/37,5 | 2/28,6 | 8/34,8 |
| Изменений не выявлено | 9/56,2 | 4/57,1 | 13/56,5 |
| Исследование не проводилось | 1/6,3 | 1/14,3 | 2/8,7 |
| Стадия по INSS | | | |
| 4 стадия | 16/100 | 7/100 | 23/100 |
| 4S стадия | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 1-3 стадии | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Ответ на стандартную индукционную терапию | | | |
| Частичный ответ | 2/12,5 | 0/0 | 2/8,7 |
| Смешанный ответ | 12/75,0 | 5/71,4 | 17/73,9 |
| Стабилизация | 2/12,5 | 2/28,6 | 4/17,4 |
| Ответ после проведения интенсификации индукции | | | |
| Полный ответ | 3/18,7 | 0 | 3/13,1 |
| Очень хороший частичный ответ | 1/6,4 | 1/14,3 | 2/8,6 |
| Частичный ответ | 5/31,2 | 0 | 5/21,7 |
| Смешанный ответ | 3/18,7 | 3/42,8 | 6/26,1 |
| Стабилизация | 2/12,5 | 1/14,3 | 3/13,1 |
| Прогрессия | 2/12,5 | 2/28,6 | 4/17,4 |
| 131-I-МЙБГ-терапия | | | |
| Проводилась | 8/50,0 | 4/57,2 | 12/52,2 |
| Не проводилась | 8/50,0 | 3/42,8 | 11/47,8 |
| Высокодозная ХТ и ауто-ТГСК | | | |
| Проводилась | 14/87,5 | 4/57,2 | 18/78,3 |
| Не проводилась | 2/12,5 (прогрессия) | 3/42,8 (2/3 - прогрессия, 1/3 - токсичность ПХТ) | 5/21,7 |
| Иммунотерапия МАТ | | | |
| Проводилась | 1/6,3 | 3/42,8 | 4/17,4 |
| Не проводилась | 15/93,7 | 4/57,2 | 19/82,6 |
| Терапия первой линии | | | |
| Завершена | 6/37,5 | 1/14,3 | 7/30,4 |
| Не завершена | 10/62,5 | 6/85,7 | 16/69,6 |
| 2-летняя БСВ | 31,3±11,6 % | 56,3±12,4% | |
| 2-летняя ОВ | 57,1±24,9% | 85,7±13,2% | |
| Событие | | | |
| Прогрессия/рецидив | 14/87,5 | 3/42,8 | 17/73,9 |
| Характер события | | | |
| Локальный | 0/0 | 1/33,3 | 1/5,9 |
| Метастатический | 10/71,4 | 2/66,7 | 12/70,6 |
| Комбинированный | 4/28,6 | 0/0 | 4/23,5 |
| Статус на момент последнего наблюдения | | | |
| Жив | 3/18,7 | 5/71,4 | 8/34,8 |
| Умер | 13/81,3 | 2/28,6 | 15/65,2 |

Примечание: * I/T- курсы ПХТ иринотекан и темозоломид, ** - пациенты могли иметь более одного компартамента метастатического распространения

Отличительной особенностью этой группы являлось наличие у всех пациентов 4 стадии заболевания, преимущественно с поражением костного мозга и костей скелета, наличием более 2 компартментов метастатического поражения, более низкой частотой встречаемости амплификации гена *MYCN* (30,4%), чем в общей когорте исследуемых больных (50,5%), и более высокой частотой встречаемости делеции 11q (34,8% против 18,5%). По завершению интенсификации индукционного этапа улучшить ответ до ПО/ОХЧО/ЧО удалось у 10/23 (43,5%) пациентов, у 4 (17,4%) больных отмечена прогрессия заболевания, не позволившая им перейти к этапу консолидации. В дальнейшем 12/23 (52,2%) пациентам была проведена сдвоенная консолидация с применением 131-И-МЙБГ-терапии и высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. Пяти больным ауто-ТГСК не проводилась по причине прогрессии ($n = 4$) и токсичности терапии ($n = 1$). Весь объем терапии первой линии завершили только 7/23 (30,4%) больных. Несмотря на то, что в группе, получавшей терапию по схеме N8, 9/16 пациентов значительно улучшили ответ до ПО/ОХЧО/ЧО, в дальнейшем у этих пациентов отмечена прогрессия заболевания. Одним из объяснений могло являться то, что данная группа не получала иммунотерапию мАТ на этапе постконсолидации, что могло повлиять на результаты терапии.

В группе больных, получивших интенсифицированную индукционную терапию по схеме N8, 2-летняя БСВ была равна $31,3 \pm 11,6\%$ и ОВ $57,1 \pm 24,9\%$ (медиана наблюдения 48,3 мес., разброс 8,3–121,3). Во второй группе, получившей курсы на основе иринотекана и темозоломида, медиана наблюдения за больными была более короткой и составила 19 мес. (разброс 6,9–34,5 мес.) с достижением 2-летней БСВ $56,3 \pm 12,4\%$ и 3-летней $85,7 \pm 13,2\%$, однако около половины пациентов получили иммунотерапию мАТ (4/7 (57,2%)). Отличия показателей БСВ и ОВ в двух группах, получивших интенсифицированную индукционную терапию, были статистически не значимы ($p = 0,567$).

Таким образом, несмотря на то, что добавление дополнительных курсов ПХТ у пациентов с неудовлетворительным ответом на стандартную индукционную терапию у части больных приводит к улучшению ответа перед ауто-ТГСК, требуется больший набор данных для ответа на вопрос о применении оптимальной тактики терапии пациентов с рефрактерным течением заболевания.

Из 205 пациентов, завершивших индукцию, 174 (84,9%) достигли ПО/ОХЧО/ЧО, что составило 79,1% от всех больных, включенных в исследование, и 145 (65,9%) среди пациентов с 4 стадией НБЛ (Таблица 4), что в целом соответствует оригинальному протоколу GPOH-NB2004, где доля таких больных на ветви со стандартной индукцией составила 175/211 (82,9%) (Berthold F., 2020), и протоколам COG (Park J.R., 2019), но чуть меньше, чем при использовании индукционного режима SIOPEN (Ladenstein R., 2017).

Таблица 4 - Характеристика ответа на индукционную терапию у пациентов с НБЛ группы высокого риска

| Ответ на индукционную терапию согласно международным критериям | Все пациенты, включенные в исследование (абс. значение/%)* | Все пациенты, завершившие индукционную терапию (абс. значение/%) | Пациенты с 4 стадией по INSS, завершившие индукционную терапию (абс. значение/%) |
|--|--|--|--|
| ПО | 41/18,8 | 41/20,0 | 30/16,9 |
| ОХЧО | 66/30,3 | 65/31,7 | 53/29,9 |
| ЧО | 67/30,7 | 67/32,7 | 62/35,0 |
| СО | 10/4,6 | 10/4,9 | 10/5,7 |
| Стабилизация | 5/2,3 | 5/2,4 | 5/2,9 |
| Прогрессия | 29/13,3 | 17/8,3 | 17/9,6 |
| Всего пациентов | 218/100 | 205/100 | 177/100 |

Примечание: * 2/220 исключены из анализа оценки ответа на индукцию из-за тяжелых постоперационных осложнений, приведших к летальному исходу на этапе индукции

Ответ на индукционную терапию является важным прогностическим маркером, как было показано в крупном исследовании COG (Pinto N., 2019), и подтверждается данными нашего исследования, где лучшие показатели 3-летней БСВ и ОВ были достигнуты в группе пациентов с ОХЧО ($63,9 \pm 6,2\%$ и $81,9 \pm 5,0\%$, соответственно). В целом, достижение ПО/ОХЧО приводило к статистически значимому увеличению показателей БСВ и ОВ. 3-летняя БСВ для больных, достигших только ЧО/СО/СТ составила $33,1 \pm 5,6\%$, против $54,8 \pm 5,1\%$ у пациентов с ПО/ОХЧО ($p = 0,048$). 3-летняя ОВ была равна $58,5 \pm 5,8\%$ для больных с неудовлетворительным ответом, против $74,8 \pm 4,4\%$ при достижении ПО/ОХЧО ($p = 0,009$). Для пациентов с 4 стадией заболевания лучший ответ (ПО/ОХЧО) статистически значимо приводил к увеличению только ОВ, 3-летняя ОВ для этой группы была равна $73,6 \pm 5,1\%$ по сравнению с $58,2 \pm 6,0\%$ для пациентов с ответом хуже, чем ЧО ($p = 0,024$) (Рисунок 6).

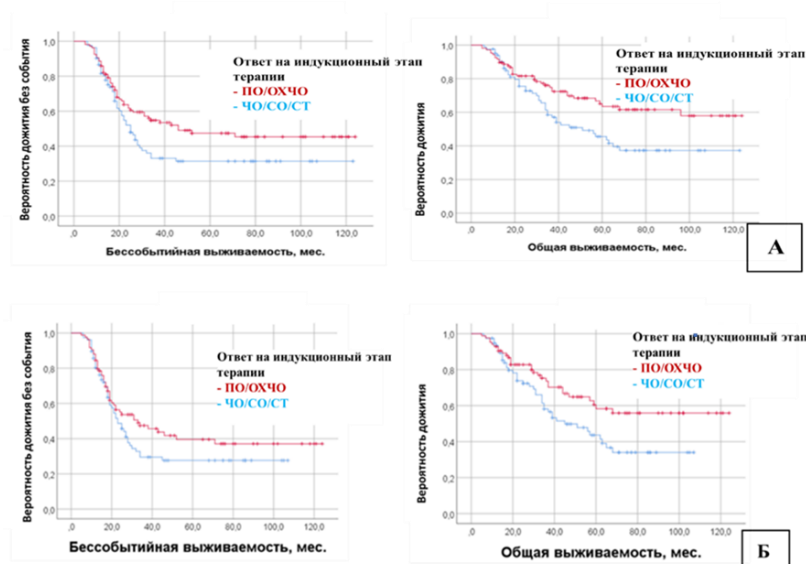


Рисунок 6 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов НБЛ группы высокого риска, завершивших индукционный этап терапии, в зависимости от ответа (при исключении из анализа пациентов с прогрессией) ($n = 188$) (А - все пациенты, включенные в анализ, Б – пациенты с 4 стадией) (красная линия – ПО/ОХЧО, голубая линия – ЧО/СО/СТ)

Применяемая в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева концепция маршрутизации пациентов между региональными специализированными отделениями и национальным центром, в том числе на индукционном этапе терапии, позволяла сохранять сопоставимые результаты выживаемости вне зависимости от лечебного учреждения, где была проведена вся индукционная терапия или ее часть (Рисунок 7).

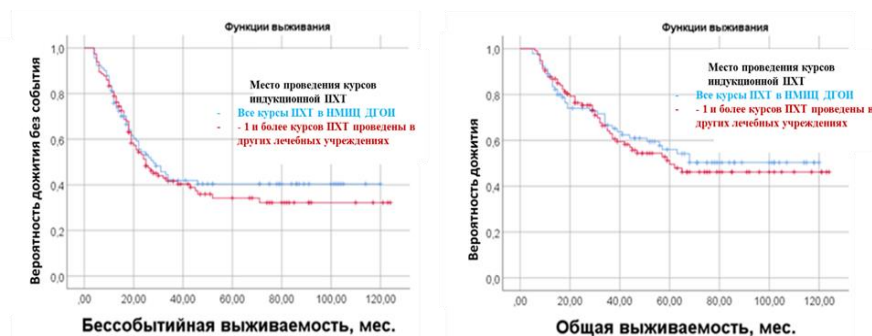


Рисунок 7 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с нейробластомой группы высокого риска в зависимости от лечебного учреждения, где проводился индукционный этап терапии (красная линия – 1 или более курсов индукционной ПХТ проводился в региональном центре, голубая линия – все курсы индукционной ПХТ проводились в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Хирургическое лечение

Роль радикальности хирургического удаления первичной опухоли в лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска давно является обсуждаемой темой. Отдельные научные группы показывают, что выполнение радикальной хирургической резекции первичной опухоли приводит к увеличению БСВ и ОВ (Adkins E.S., 2004; La Quaglia M.P., 2004; Von Allmen D., 2005), в том числе это продемонстрировано в самой крупной работе группы SIOPEN (Holmes K., 2020). Другие исследования эти данные не подтверждают (Salim A., 2011; Yeung F., 2015). Группа GPOH при проведении однофакторного и многофакторного анализа показала, что степень резекции первичной опухоли у пациентов с 4 стадией НБЛ старше 18 мес. не влияла ни на БСВ, ни на ОВ, ни на выживаемость без локального рецидива (ВБЛР) (Simon T., 2013). Однако необходимо учитывать различия по отношению к локальному контролю, в том числе к ЛТ, в различных исследованиях.

В нашей работе лучшая операция в объеме макроскопически полной резекции была выполнена у 73/220 (33,2%) больных, у 128/220 (58,2%) в объеме макроскопически остаточного компонента опухоли, у 7/220 (3,2%) была выполнена только биопсия и у 12/220 (5,4%) – хирургическое лечение не выполнялось. Причинами отказа от операции было: у 2/12 – метастатическая форма НБЛ без первичного очага, у 6/12 – прогрессия заболевания на этапе индукционной терапии и у 4/12 – значимое сокращение объема опухоли).

Проведение операции в объеме наличия макроскопически остаточного компонента не приводило к ухудшению выживаемости. Самые низкие показатели 3-летней БСВ ($7,9 \pm 7,0\%$) и ОВ ($24,6 \pm 10,2\%$) при анализе всей когорты были только у пациентов, которым выполнялась биопсия или операция не проводилась ($p < 0,001$). Отсутствие ухудшения выживаемости при наличии макроскопически остаточной опухоли после операции было показано и у пациентов с 4 стадией заболевания (Рисунок 8).

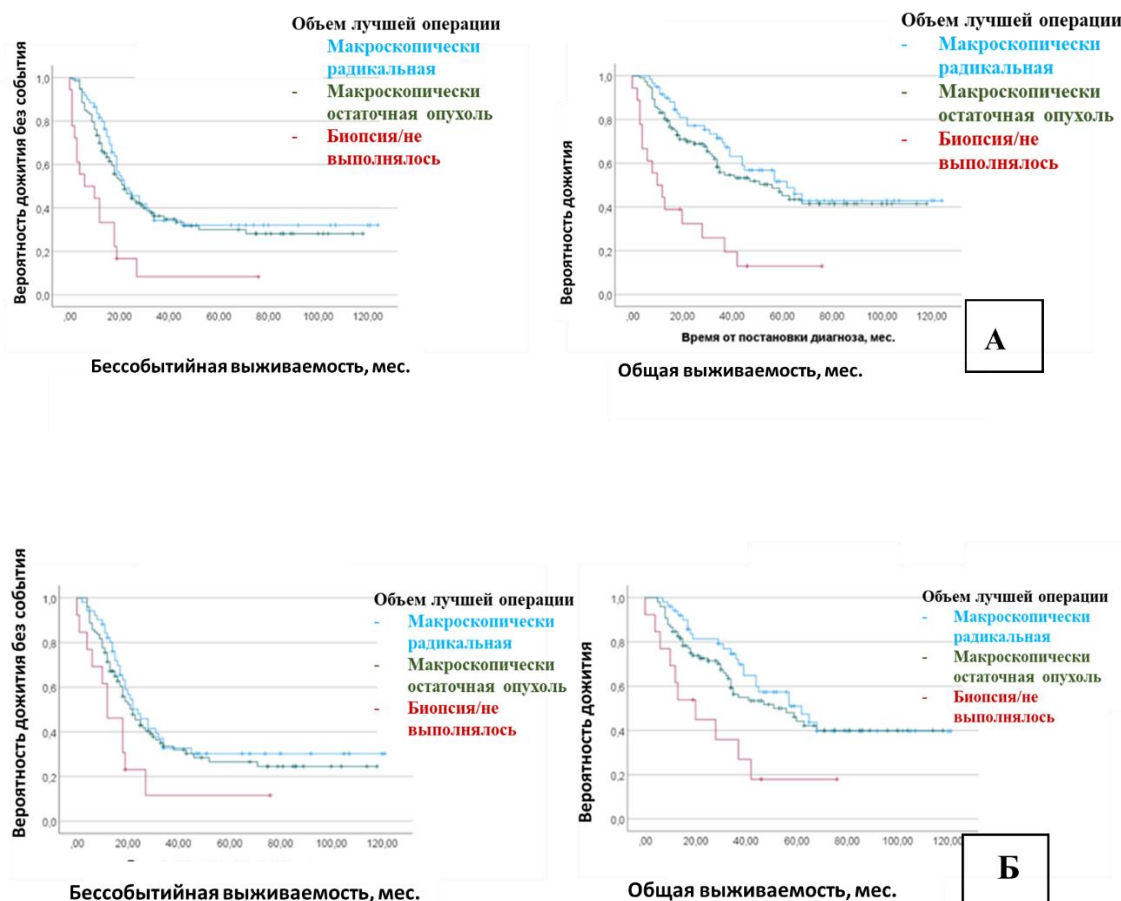


Рисунок 8 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от объема лучшей операции (А - все пациенты, включенные в исследование, Б – пациенты с 4 стадией) (голубая линия – макроскопически радикальная операция, зеленая линия – операция в объеме макроскопически остаточной опухоли, красная линия – биопсия первичной опухоли/операция не выполнялась)

Таким образом, выполнение удаления первичной опухоли в максимально радикальном объеме, но с возможным сохранением остаточного компонента при анатомически сложном расположении опухоли и при наличии множественных факторов риска, выявляемых по данным визуализации, с попыткой избежать травматизации крупных сосудов и органов, является приоритетной задачей в хирургии НБЛ группы высокого риска.

Этап консолидационной терапии

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований в отношении роли 131-И-МЙБГ-терапии в лечении первичных пациентов с НБЛ группы высокого риска, данный вид терапии используется в протоколе GPOH-NB2004. 131-И-МЙБГ-терапия является одним из элементов этапа консолидационной терапии перед высокодозной ХТ и ауто-ТГСК для пациентов с наличием МЙБГ-позитивной остаточной опухоли после завершения индукционной терапии.

В нашем исследовании из 205 больных, завершивших индукцию, 131-И-МЙБГ терапия была проведена 45 (21,9%) больным. У большинства пациентов показанием для проведения 131-И-МЙБГ-терапии явилось наличие МЙБГ-позитивных метастазов после завершения этапа индукционной терапии - 19/45 (42,2%), у 11/45 (24,4%) – только МЙБГ-позитивная первичная опухоль. Медиана времени от начала последнего курса ПХТ до 131-И-МЙБГ-терапии составила 30 дней. Высокодозная ХТ и ауто-ТГСК у пациентов, получивших 131-И-МЙБГ-терапию, была проведена у 44/45 (97,8%) больных, одному пациенту она не проводилась из-за предшествующей выраженной токсичности. Медиана времени от проведения 131-И-МЙБГ-терапии до ауто-ТГСК составила 13 дней, у 6 пациентов этот период был более 20 дней. Доза препарата для МЙБГ-терапии во всех случаях была фиксирована и составила 12 мКи/кг.

При проведении сравнительного анализа эффективности 131-И-МЙБГ-терапии по сравнению с группой сравнения (пациенты, которые имели показания, но терапия им не была проведена по различным причинам: недоступность данного метода терапии до 2014 г., технические проблемы с доставкой препарата в РФ) не было отмечено различий в показателях БСВ и ОВ (Рисунок 9).

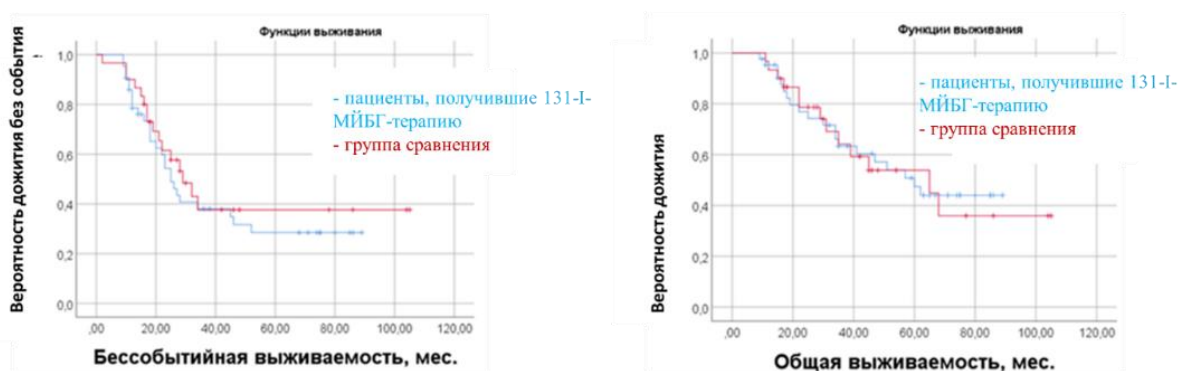


Рисунок 9 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от проведения 131-И-МЙБГ-терапии (голубая линия – пациенты, получившие 131-И-МЙБГ-терапию, красная линия – группа сравнения)

Однако необходимо учитывать, что с появлением данного терапевтического метода в РФ практически все пациенты при наличии показаний получали указанное лечение, и сравнение в основном проводилось с исторической когортой пациентов (до внедрения 131-И-МЙБГ-терапии в протокол лечения пациентов с НБЛ группы высокого риска в РФ). Таким образом, показания для 131-И-МЙБГ-терапии должны быть строго определены, а ее роль в лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска требует дополнительного изучения, в том числе учитывая известные ОПЭ данной терапии.

Вторым элементом этапа консолидационной терапии (или единственной терапевтической опцией данного этапа для некоторых пациентов) было проведение высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. Из 205 пациентов, завершивших индукционную терапию, 180 (87,8%) получили в дальнейшем высокодозную ХТ и ауто-ТГСК. 25/205 (12,2%) больным данный вид лечения не был проведен по следующим причинам: у 17/25 (68,0%) была выявлена прогрессия заболевания на этапе индукционной терапии; у 5/25 (20,0%) – выраженная токсичность химиотерапии первой линии; у 3/25 (12,0%) – хирургические осложнения. Таким образом, от всех больных, включенных в исследование (n=220), этап высокодозной ХТ и ауто-ТГСК проведен у 81,8% больных.

Пациенты, которым была проведена высокодозная ХТ и ауто-ТГСК, имели более высокие показатели 3-летней БСВ ($44,7 \pm 3,9\%$) и ОВ ($67,9 \pm 3,7\%$), чем больные, которым данный вид лечения не был проведен (3-летняя БСВ $14,6 \pm 5,7\%$ и ОВ $24,2 \pm 6,9\%$) ($p < 0,001$ для БСВ и ОВ) (Рисунок 10).

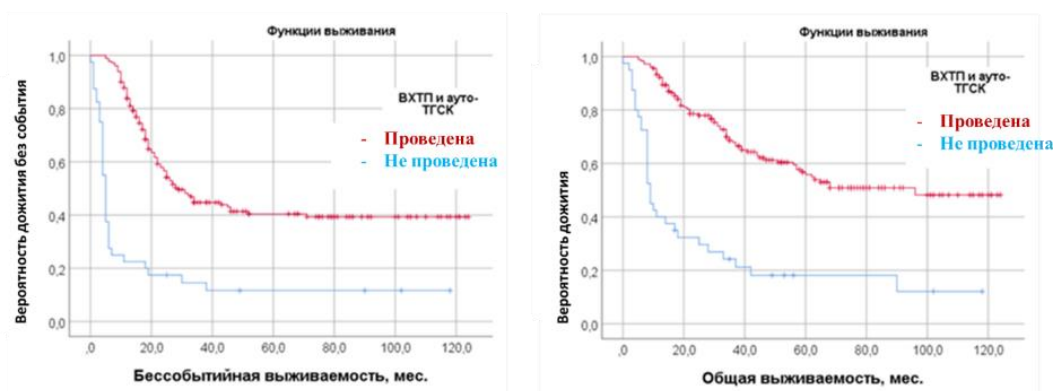


Рисунок 10 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК (голубая линия – высокодозная ХТ и ауто-ТГСК не проведена, красная линия – высокодозная ХТ и ауто-ТГСК проведена)

Необходимо подчеркнуть, что самой частой причиной отказа от ауто-ТГСК являлась прогрессия заболевания, что и определяло неблагоприятный отдаленный прогноз в этой группе.

Отличием нашего исследования от оригинального протокола GPOH-NB2004 являлось изменение режима высокодозной ХТ. Из 180 пациентов, получивших высокодозную ХТ, у 28 (15,6%) была проведена ХТ по схеме СЕМ и у 151 (83,9%) использовался режим TreoMel, один больной получил терапию в региональном центре с другим режимом кондиционирования (треосульфат и этопозид).

В группе СЕМ зафиксировано три летальных исхода от токсичности высокодозной ХТ, что составило 1,7% от всех больных, которым была проведена ауто-ТГСК и 10,7% в группе СЕМ. Во второй подгруппе с режимом TreoMel был зафиксирован только один летальный эпизод, что составило 0,6% от всех больных, получивших ауто-ТГСК, и 0,7% в группе TreoMel. Таким образом, общая трансплантационная летальность составила 4/180 (2,2%), и риск смертельного исхода от токсичности ауто-ТГСК был статистически значимо выше при использовании режима СЕМ (Рисунок 11). При этом риск развития летального исхода от прогрессии/рецидива заболевания в зависимости от режима высокодозной ХТ был сопоставим между двумя группами (Рисунок 11). Для режима СЕМ риск летального исхода от прогрессии/рецидива заболевания через 3 года составил $44,0 \pm 9,9\%$ и для режима TreoMel – $26,1 \pm 3,8\%$ ($p = 0,218$).

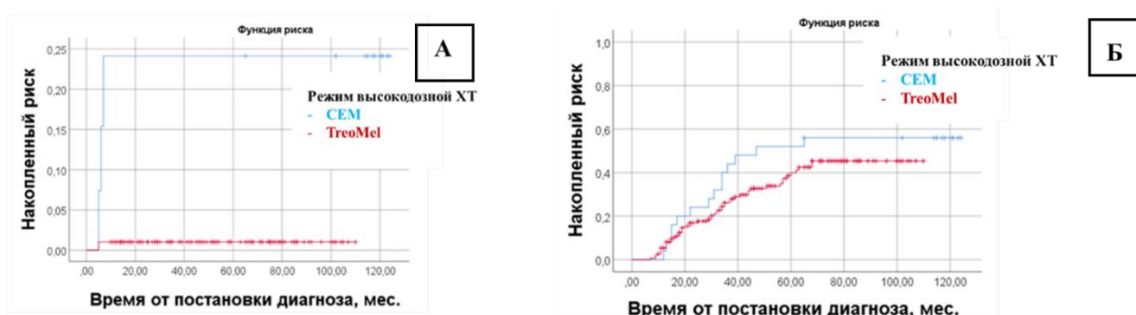


Рисунок 11 - Кривые кумулятивного риска развития летального исхода от токсичности высокодозной ХТ и ауто-ТГСК (А) и от рецидива/прогрессии (Б) у пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от режима высокодозной химиотерапии (голубая линия – режим СЕМ, красная линия – режим TreoMel)

Медиана наблюдения за всеми пациентами, получившими режим высокодозной ХТ по схеме СЕМ, составила 37,6 мес. (разброс 5,8 - 124,7 мес.) и 118,2 мес. (разброс 65,8 - 124,7 мес.) за больными, остающимися под наблюдением, с достижением показателей 3-летней БСВ - $35,7 \pm 9,1\%$ и 3-летней ОВ - $50,0 \pm 9,4\%$. В группе пациентов, которым был проведен режим кондиционирования по схеме TreoMel, медиана длительности наблюдения за всеми больными, получившими данный режим ХТ, была равна 41,4 мес. (разброс 5,6 - 110,1 мес.), за пациентами, остающимися под наблюдением, составила 52,4 мес. (разброс

10,2-110,1 мес.), при этом 3-летняя БСВ достигла $45,8 \pm 4,4\%$, а ОВ была статистически значимо выше, чем на режиме СЕМ $73,4 \pm 3,8\%$ (Рисунок 12).

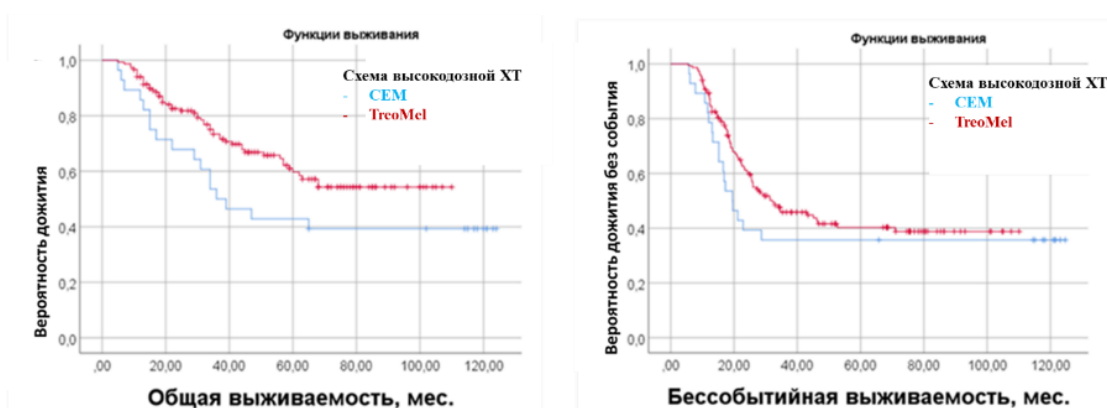


Рисунок 12 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от режима высокодозной ХТ (СЕМ, TreoMel) (голубая линия – высокодозная ХТ по схеме СЕМ, красная линия – высокодозная ХТ по схеме TreoMel)

Таким образом, проведение высокодозной ХТ и ауто-ТГСК является важным компонентом терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска, доказавшим свою эффективность в рандомизированных исследованиях (Matthay К.К., 1995). Внедренный в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева режим высокодозной ХТ TreoMel продемонстрировал сохранение сопоставимых показателей БСВ, повышение показателей ОВ, снижение трансплантационной летальности по сравнению с режимом СЕМ и может рекомендоваться для активного использования в клинической практике.

Лучевая терапия

Важным элементом локального контроля в лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска является применение ЛТ. Показания к ЛТ отличаются между различными международными группами с применением ее для всех пациентов группы высокого риска в протоколах SIOPEN и COG и только для больных с метаболически активным остаточным компонентом опухоли в протоколе GPOH-NB2004. В нашем исследовании 65/220 (29,5%) пациентов получили ЛТ, что было несколько выше, чем в оригинальном протоколе GPOH-NB2004 (ЛТ проведена 27/211 (12,8%) пациентам (стандартная индукция NB2004) (Berthold F., 2020), что было связано с более широким применением данного метода терапии для пациентов, которым изначально (до начала ПХТ) не выполнялась диагностическая скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ.

На область первичной опухоли ЛТ проведена у подавляющего большинства пациентов, получивших данный вид лечения – 55/65 (84,6%). Облучение метастатических очагов выполнено у 8/65 (12,3%), у двоих больных (2/65, 3,1%) проведено облучение первичной опухоли и метастатического очага. Медиана подведенной дозы на первичную

опухоль для всех больных составила 36 Гр. Пациенты, получившие ЛТ на область первичной опухоли ($n = 57$), имели статистически значимо более высокие показатели БСВ и ОВ по сравнению с группой больных, которым не проводилось облучение первичной опухоли и/или облучались только метастатические очаги ($n = 148$). 3-летняя БСВ для пациентов, получивших ЛТ составила $59,2 \pm 7,0\%$, против $34,9 \pm 4,1\%$, $p = 0,001$ и 3-летняя ОВ - $77,5 \pm 6,0\%$ против $59,7 \pm 4,2\%$, $p = 0,017$, соответственно. Более высокие показатели БСВ и ОВ сохранялись и для пациентов с 4 стадией заболевания, получивших ЛТ на область первичной опухоли ($n = 51$), по сравнению с больными, которым локальная ЛТ не проводилась ($n = 126$). Трехлетняя БСВ для пациентов с 4 стадией НБЛ, получивших ЛТ, составила $53,6 \pm 7,6\%$ и ОВ $74,2 \pm 6,8\%$, а в группе больных, которым локальная лучевая терапия не проводилась, эти значения были ниже (3-летняя БСВ $27,3 \pm 4,2\%$ и ОВ $54,9 \pm 4,7\%$) ($p = 0,001$ для БСВ и $p = 0,011$ для ОВ) (Рисунок 13).

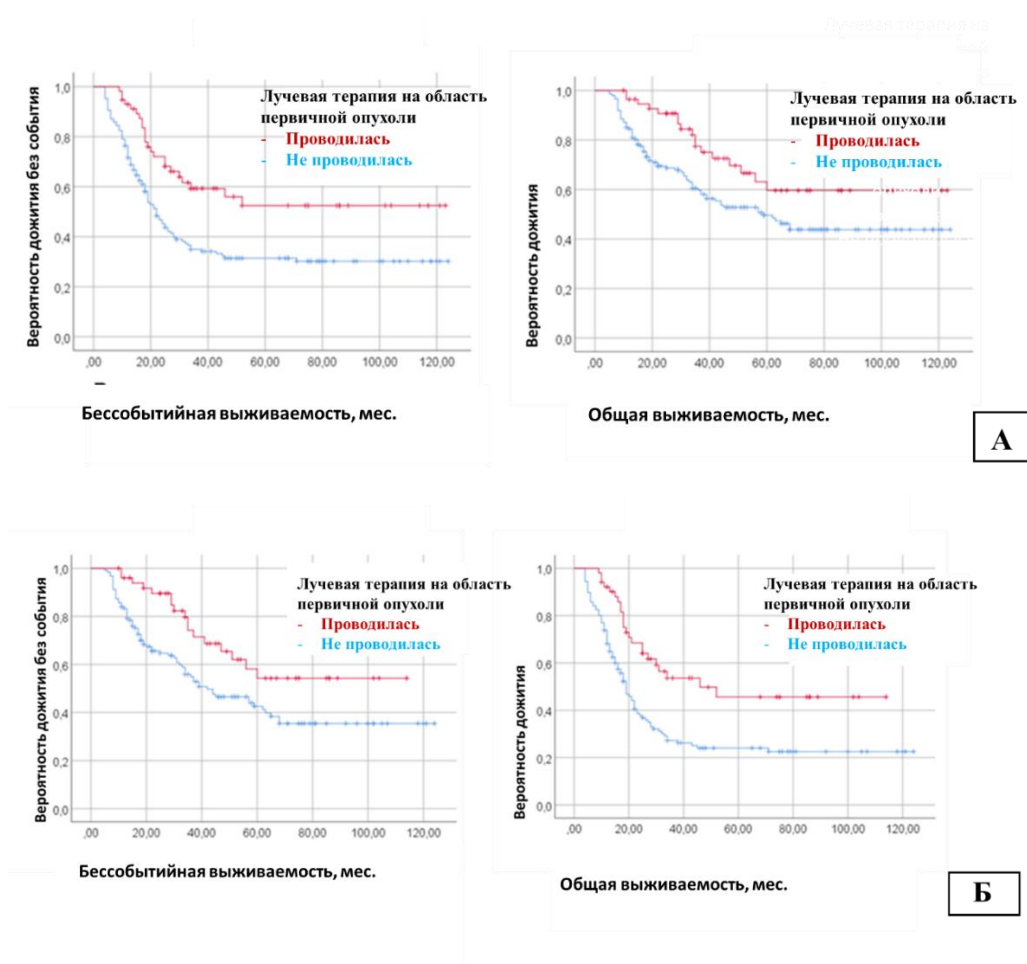


Рисунок 13 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от проведения лучевой терапии на область первичной опухоли (А – все пациенты, включенные в исследование, Б – пациенты с 4 стадией) (голубая линия – лучевая терапия не проводилась, красная линия – проведена лучевая терапия на область первичной опухоли)

Кроме того, в нашем исследовании было продемонстрировано, что проведение ЛТ на область первичной опухоли приводит к снижению риска развития локального рецидива. Так, пациенты, получившие ЛТ, имели более высокие показатели выживаемости без локальной прогрессии/рецидива (ВБЛР) ($84,0 \pm 5,8\%$), чем в группе больных, которым ЛТ на область первичной опухоли не проводилась ($67,5 \pm 4,9\%$) ($p = 0,009$) (Рисунок 14). Данная тенденция сохранялась и в отношении пациентов с 4 стадией заболевания, но без статистической достоверности: 3-летняя ВБЛР в группе с ЛТ $81,1 \pm 6,9\%$ против $64,6 \pm 5,7\%$ без ЛТ ($p = 0,13$).

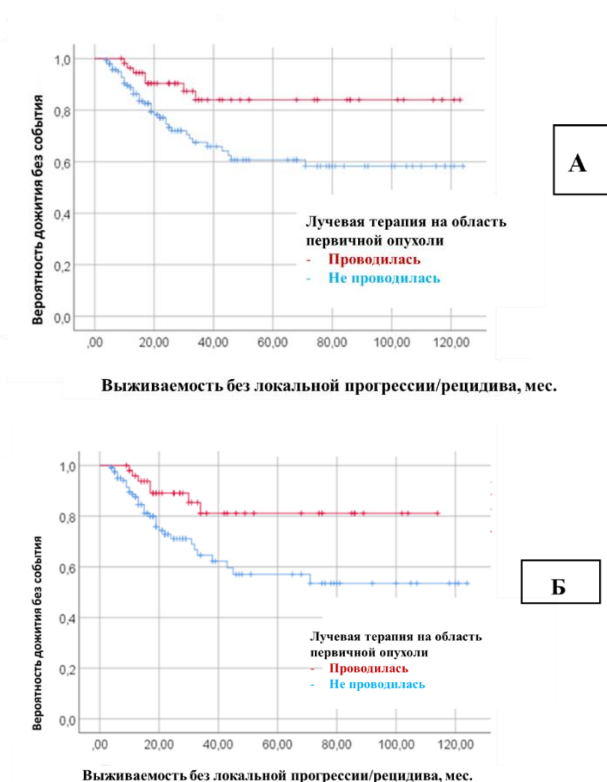


Рисунок 14 - Кривые выживаемости без локальной прогрессии у пациентов с НБЛ группы высокого, завершивших индукционный этап терапии, в зависимости от проведения локальной лучевой терапии (А – все пациенты, Б – с 4 стадией) (голубая линия – лучевая терапия на область первичной опухоли не проводилась, красная – проведена лучевая терапия на область первичной опухоли)

При этом доза лучевой терапии (21 Гр или 36 Гр) на область первичной опухоли не оказывала влияния ни на БСВ, ни на ОВ (36 Гр – 3-летняя БСВ $58,9 \pm 9,2\%$ и 3-летняя ОВ – $77,7 \pm 8,1\%$ и 21 Гр – $60,6 \pm 10,4\%$ и $76,8 \pm 9,2\%$, $p = 0,715$ для БСВ и $p = 0,937$ для ОВ).

Полученные в нашем исследовании данные наряду с подходами других международных групп позволяют рекомендовать проведение ЛТ всем пациентам с НБЛ группы высокого риска.

Постконсолидационная терапия

Постконсолидационный этап терапии в нашем исследовании состоял из нескольких элементов: 9 курсов дифференцировочной терапии 13-цис-РК, иммунотерапии МАТ для пациентов с удовлетворительным ответом на индукционный этап и добавлении темозоломида для больных с неудовлетворительным ответом.

Из 180 пациентов, которые завершили этап индукционной терапии и этап консолидации, 176 начали проведение дифференцировочной терапии 13-цис-РК с +30 дня от миелоинфузии.

GD2-направленная иммунотерапия была проведена у 38 больных, что составило 18,5% от всей группы пациентов, завершивших этап индукции ($n = 205$) и 17,3% от всех больных, включенных в исследование. Большинство пациентов 36/38 (94,7%) получили терапию ch14.18/СНО МАТ – динутуксимабом бета. Двое больных (5,3%) получили терапию препаратом накситамаб (Hu3F8). В ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева иммунотерапия была проведена 25/38 пациентам (24/25 получили динутуксимаб бета и 1 больной получил терапию накситамабом) (из этой группы один пациент начал терапию в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и далее продолжил проведение лечения в региональном центре); 5/38 получали иммунотерапию в других центрах РФ и 8/38 получали лечение в зарубежных клиниках в период, когда иммунотерапия МАТ в РФ не проводилась, или по желанию родителей.

Проведение иммунотерапии МАТ статистически значимо приводило к увеличению 3-летней БСВ до $66,2 \pm 10,2\%$ в группе с иммунотерапией, против $41,8 \pm 4,1\%$ в группе больных, которым иммунотерапия не проводилась ($p = 0,011$). И хотя при оценке 3-летней ОВ статистически значимой разницы между этими группами получено не было ($p = 0,116$), более высокие показатели были отмечены в группе больных, получивших иммунотерапию, $77,2 \pm 8,7\%$ против $66,2 \pm 3,9\%$, соответственно (Рисунок 15).

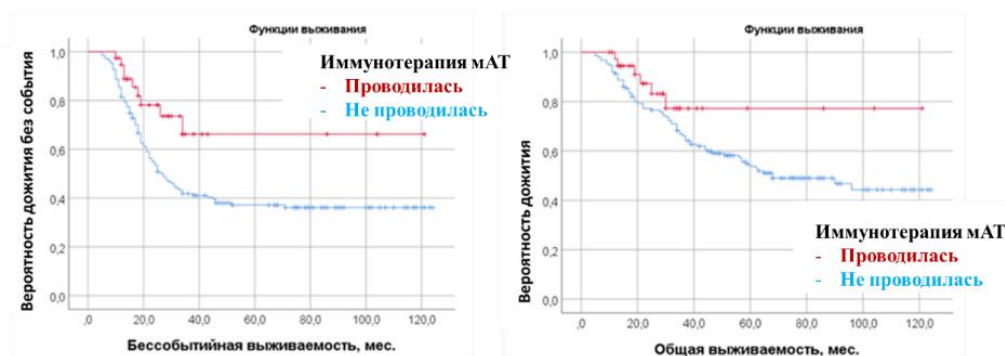


Рисунок 15 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска в зависимости от проведения иммунотерапии МАТ (голубая линия – иммунотерапия не проводилась, красная линия – иммунотерапия проводилась)

При расчете показателей выживаемости для пациентов с 4 стадией заболевания сохранялась тенденция к улучшению выживаемости при включении в лечебный план иммунотерапии. 3-летняя БСВ была статистически значимо выше в группе с иммунотерапией $72,9 \pm 10,1\%$ против $62,3 \pm 4,4\%$ в группе без иммунотерапии ($p = 0,014$).

Для оценки токсичности иммунотерапии МАТ были доступны данные 24 больных (105 курсов), получивших терапию динутуксимабом бета в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Не было документировано ни одного летального исхода, связанного с токсичностью иммунотерапии. Пауза в проведении инфузии динутуксимаба бета была отмечена на 12 курсах с медианой срока остановки инфузии на 3 день введения препарата (разброс 1-9 день). В большинстве случаев (8/12) пауза во введении препарата была на первом курсе иммунотерапии. Медиана времени от начала курса до паузы в ИТ составила 2 дня (разброс 1-7 дней). У 4/8 пациентов причиной остановки инфузии динутуксимаба бета были появления респираторной симптоматики: бронхообструкция, снижение сатурации. У 1/8 пауза в ИТ - по причине присоединения лихорадки и инфекционного эпизода, у 1/8 – клиника пареза кишечника и по одному случаю причиной остановки инфузии МАТ была выраженная гипотензия и тяжелая аллергическая реакция.

В 4/12 случаев остановка инфузии МАТ были на 2, 3, 4, 5 курсах с медианой дней от начала инфузии до паузы - 6 дней (разброс 1-9 дней). Причинами в одном случае был сепсис, в другом - стойкое повышение температуры до фебрильных цифр, у третьего больного – тяжелая аллергическая реакция и респираторная симптоматика, у четвертого – дислокация центрального венозного катетера.

Только в 3/12 случаях инфузия МАТ в рамках текущего курса не была возобновлена из-за течения тяжелого инфекционного эпизода, лихорадки (2/3) и динамической кишечной непроходимости (1/3). Все остальные больные после стабилизации состояния продолжили проведение курса иммунотерапии. Ни в одном случае полный цикл иммунотерапии (все 5 курсов) не был преждевременно завершен из-за токсичности терапии.

Токсичность 3-4 степени была отмечена в небольшом проценте случаев: гематологическая (анемия - 1%, лейкопения - 11,4%, тромбоцитопения - 2,9%); инфекции - 1,9%; повышение печеночных ферментов (АЛТ/АСТ) - 6,7/9,5%; почечная (креатинин) - 1%; энтероколит - 1%; гипотензия - 1% от всех курсов иммунотерапии.

Наши данные об эффективности иммунотерапии МАТ подтверждают результаты рандомизированных исследований COG (Yu A. L., 2010; Yu A. L., 2021) и сравнительного исследования SIOPEN (Ladenstein R., 2020). При этом, как было показано в исследованиях SIOPEN, использование длительной 10-дневной непрерывной инфузии динутуксимаба бета

без добавления цитокинов позволяет сохранять полученные результаты терапии при снижении количества побочных реакций (Ladenstein R., 2010; Ladenstein R., 2019), и наш опыт проведения иммунотерапии позволяет рекомендовать данный вид лечения как стандартный компонент постконсолидационного этапа терапии для пациентов с НБЛ группы высокого риска, достигших по меньшей мере ЧО на индукцию, с проведением указанного лечения в региональных специализированных отделениях после соответствующей подготовки специалистов.

С 2019 г., после утверждения в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева протокола по интенсификации постконсолидационной терапии для пациентов с «плохим» ответом на индукцию (ЧО при отсутствии санации КМ/СО/СТ) на основе комбинации 13-цис-РК и темозоломида, данный вид лечения получили 7 пациентов. Трое больных получили в дополнение к комбинации 13-цис-РК и темозоломида иммунотерапию мАТ (2/3 – динутуксимаб бета, 1/3 – накситамаб). Трое из этих больных завершили терапию первой линии, улучшив ответ (ПО, ЧО, ЧО). Четверо пациентов на момент проведения анализа данных продолжали получать терапию первой линии. В настоящее время все пациенты, получившие интенсифицированную постконсолидационную терапию, живы с медианой наблюдения 18,6 мес. Из всей группы больных только у одного пациента проводилась редукция дозы темозоломида в связи с развитием тромбоцитопении. Ни в одном случае терапия не была отменена из-за токсичности. Однако из-за небольшого количества пациентов и короткого периода наблюдения вопрос об эффективности данного подхода требует дальнейшего изучения.

Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска в рамках модифицированного протокола NB2004

На 03.2022 г. всю терапию в полном объеме завершил 121/220 (55,5%) пациент. Из 99/220 (44,5%) пациентов, не завершивших терапию первой линии к моменту проведения анализа, лишь 14/99 (14,1%) находились в процессе продолжения терапии первой линии. Большинство пациентов 78/99 (78,8%) не завершили терапию первой линии из-за прогрессии заболевания, 4/99 (4,1%) погибли от осложнений высокодозной ХТ, в 2/99 (2,0%) случаях смерть последовала от хирургических осложнений и 1/99 (1,0%) больной не завершил весь этап лечения из-за тяжелых гастроэнтерологических осложнений, развившихся в послеоперационном периоде.

Из 121 больного, завершившего всю программную терапию, 60 (49,6%) достигли ПО, 27 (22,3%) – ОХЧО, ЧО – 24 (19,8%), у одного больного отмечена стабилизация по основному заболеванию (0,8%), у 8/121 (6,6%) была констатирована прогрессия

заболевания по результатам контрольного обследования, выполненного после завершения терапии.

Таким образом, показатель 3-летней БСВ в нашем исследовании для всей когорты больных, получивших терапию в рамках модифицированного протокола ГРОН-NB2004, составил $39,3 \pm 3,5\%$ и 3-летней ОВ $59,9 \pm 3,4\%$, 5-летняя БСВ $35,2 \pm 3,5\%$ и 5-летняя ОВ $48,9 \pm 3,7$, с медианой наблюдения за всеми пациентами, включенными в исследование, 35,1 мес. (разброс 0,9-124,7 мес.) и 58,5 мес. (разброс 10,2-124,7 мес.) за пациентами, остающимися под наблюдением (Рисунок 16).

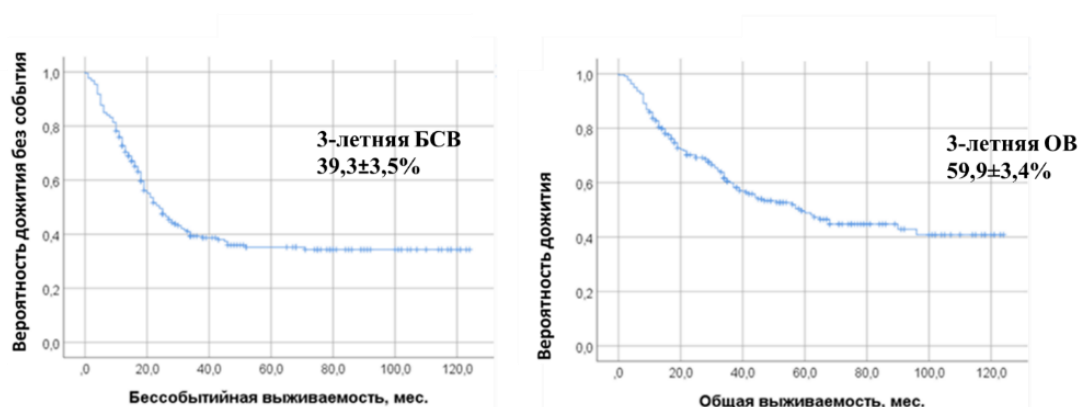


Рисунок 16 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с НБЛ группы высокого риска, получивших терапию в рамках модифицированного протокола ГРОН-NB2004

Из всей когорты больных, включенных в исследование, 87/220 (39,6%) живы без событий, у 127/220 (57,7%) отмечено развитие прогрессии/рецидива заболевания, 6/220 (2,7%) погибли от осложнений терапии. В группе пациентов с развитием неблагоприятных событий у 78/127 (61,4%) рецидив/прогрессия развились на фоне проведения терапии первой линии и у 49/127 (38,6%) после завершения терапии первой линии. Наиболее часто встречался метастатический характер события - 75/127 (59,1%), локальный рецидив/прогрессия выявлены у 24/127 (18,9%) пациентов и у 28/127 (22,0%) событие носило комбинированный характер.

При проведении многофакторного анализа на всей когорте больных, включенных в исследование, на БСВ выживаемость оказывали влияние возраст пациента, наличие более одного компартмента метастатического распространения, а также проведение иммунотерапии МАТ и ЛТ. В группе детей с 4 стадией НБЛ из клинико-биологических факторов опухоли неблагоприятное влияние на БСВ оказывали наличие амплификации гена *MYCN* и метастатическое распространение заболевания, из терапевтических элементов - выполнение хирургического вмешательства в объеме более, чем биопсии, приводило к

увеличению выживаемости в 2,597 раза. На ОВ оказывали влияние только клинические и биологические характеристики опухоли и ответ на индукционный этап терапии в группе больных с 4 стадией заболевания (Таблицы 5 и 6).

Таблица 5 - Факторы, оказывающие влияние на БСВ пациентов с НБЛ группы высокого риска при многофакторном анализе (регрессия Кокса)

| Фактор | Сравниваемые категории | Отношение рисков | p-value | 95% ДИ |
|---|--|------------------|---------|---------------|
| Все пациенты | | | | |
| Возраст | | | | |
| >18 мес. | Референтная группа | | | |
| 12-18 мес. | - | 0,371 | 0,017 | 0,164-0,837 |
| <12 мес. | - | 0,291 | 0,085 | 0,071-1,188 |
| Количество метастатических компарментов | 2 и более/1 | 2,763 | 0,001 | 1,558-4,898 |
| Иммунотерапия МАТ | Да/нет | 0,487 | 0,043 | 0,242-0,978 |
| Лучевая терапия | Да/нет | 0,594 | 0,040 | 0,362-0,975 |
| 4 стадия | | | | |
| Статус <i>MYCN</i> | Амплификация/нет амплификации | 2,2790 | ,000 | 1,448-3,578 |
| Количество метастатических компарментов | 2 и более/1 компармент | 4,220 | 0,002 | 1,661-10,722 |
| Хирургическое лечение | не проводилось или только биопсия/ проводилось | 2,597 | 0,029 | 1,102 – 6,119 |

Таблица 6 - Факторы, оказывающие влияние на ОВ пациентов с НБЛ группы высокого риска при многофакторном анализе (регрессия Кокса)

| Фактор | Сравниваемые категории | Отношение рисков | p-value | 95% ДИ |
|------------------------------------|---------------------------------|------------------|---------|---------------|
| Все пациенты | | | | |
| Статус <i>MYCN</i> | Амплификация / нет амплификации | 2,632 | 0,000 | 1,546-4,478 |
| Стадия по INSS | 4 и 4S стадий/1-3 стадии | 15,714 | 0,007 | 2,096-117,803 |
| 4 стадия | | | | |
| Статус <i>MYCN</i> | Амплификация/нет амплификации | 3,154 | 0,000 | 1,837-5,416 |
| Ответ на индукционный этап терапии | ПО+ОХЧО/ЧО+СО+СТ | 0,536 | 0,025 | 0,311-0,928 |

Таким образом, внедренный в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева протокол терапии пациентов с НБЛ группы высокого риска на основе модификаций оригинального исследования GPOH-NB-2004 с оптимизацией подходов к индукционной терапии, ЛТ и при

внедрении новых методов лечения, включающих режим высокодозной ХТ по схеме TreoMel и иммунотерапию мАТ, позволил добиться более высоких показателей выживаемости по сравнению с немецким протоколом, где 3-х летняя БСВ и 3-летняя ОВ составили 32% и 48% (Berthold F., 2020 г.). Полученные результаты были достигнуты путем создания налаженной маршрутизации пациентов между региональными и национальными/федеральными клиниками на различных этапах терапии и внедрения новых элементов терапии.

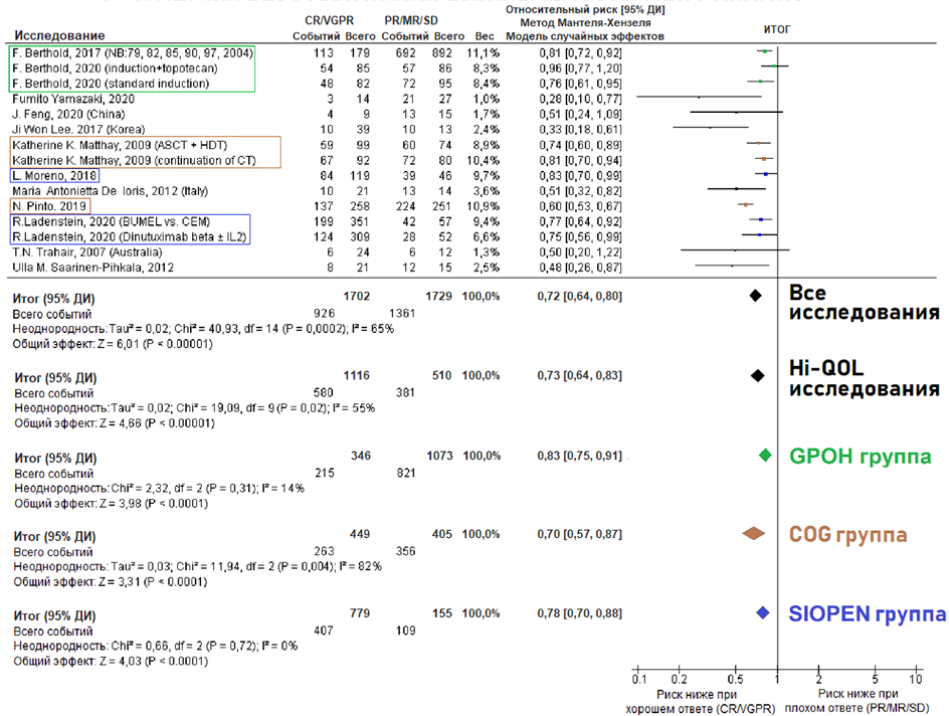
Мета-анализ оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на показатели БСВ и ОВ

В мета-анализ были включены данные крупных международных исследовательских групп (SIOPEN, COG, GPOH) и небольших клинических исследований по лечению пациентов с НБЛ группы высокого риска. Протокол мета-анализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID - CRD42022311162. Проводился поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет (2007-2022 гг.) в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Всего для анализа было выбрано 12 работ.

В мета-анализ был включен 3431 пациент: хороший ответ на индукционный этап терапии (ПО/ОХЧО) был зарегистрирован у 1702 пациентов, неудовлетворительный ответ (ЧО/СО/СТ) – у 1729. Пациенты с ПО/ОХЧО имели на 28% меньший относительный риск (ОР) рецидива/прогрессирования в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с пациентами с плохим ответом: ОР = 0,72 (от 0,64 до 0,80), *p*-значение для эффекта <0,001, *p*-значение для неоднородности <0,001, $I^2 = 65\%$. Риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был на 31% ниже у пациентов с ПО/ОХЧО: ОР = 0,69 (от 0,57 до 0,83); *p*-значение для эффекта <0,001, *p*-значение для неоднородности <0,001, $I^2 = 78\%$ (Рисунок 17).

Таким образом, ответ на индукционную терапию является важным фактором, влияющим на БСВ и ОВ при лечении пациентов с НБЛ группы высокого риска, что было доказано при проведении однофакторного и многофакторного анализа в нашем исследовании и мета-анализа литературных данных.

5-ТИ ЛЕТНЯЯ БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ: МЕТА-АНАЛИЗ



5-ТИ ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ: МЕТА-АНАЛИЗ

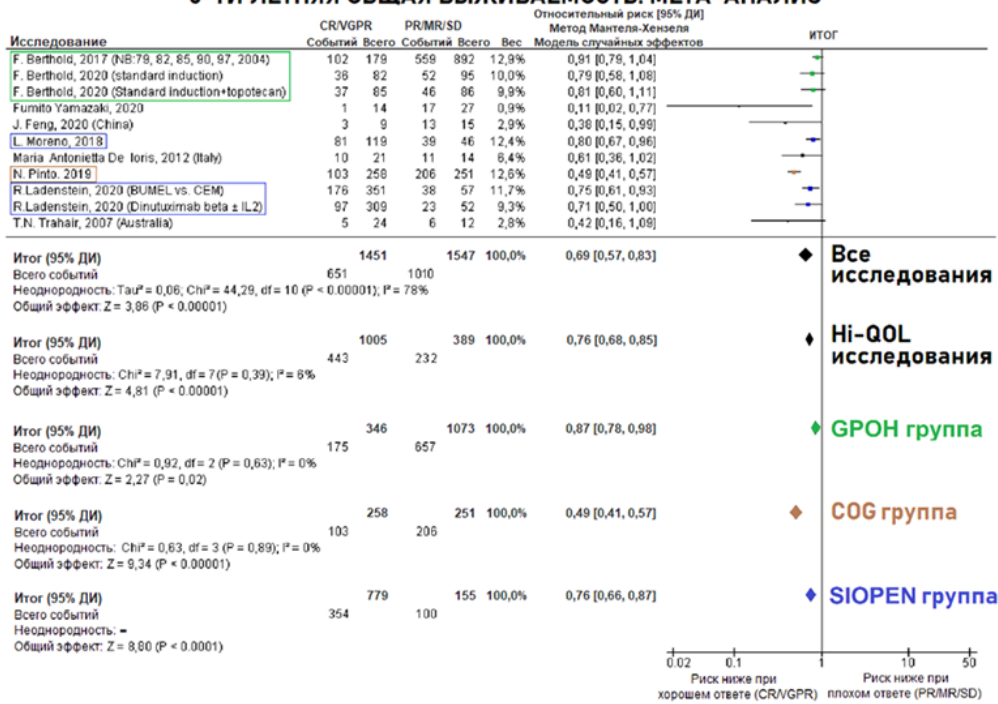


Рисунок 17 - Диаграмма «forest-plot» и данные мета-анализа 5-летней БСВ и ОВ у пациентов с НБЛ группы высокого риска с ПО/ОХЧО и ЧО/СО/СТ на индукционный этап терапии*

*Примечание: ПО-CR (complete response), ОХЧО-VGPR (very good partial response), ЧО-PR (partial response), СО-MR (mixed response), СТ-SD (stable disease)

Выводы

1. Большинство детей с НБЛ группы высокого риска (89,1%) имело разнообразную клиническую симптоматику на момент постановки диагноза с медианой времени от появления первых клинических признаков заболевания до постановки диагноза 37 дней. Среди пациентов с НБЛ группы высокого риска преобладали дети старше 18 мес. (67,3%), с локализацией первичной опухоли в области надпочечников и забрюшинного пространства (85,5%) и амплификацией гена *MYCN* (50,5%). Четвертая стадия заболевания была установлена в 86,8% случаев с преимущественной локализацией метастазов в костном мозге (81,2%) и костях скелета (79,1%) и наличием более одного компартмента метастатического распространения опухоли (87,7%).

2. Дети в возрасте от 12 до 18 месяцев на момент постановки диагноза имели лучший прогноз по сравнению с больными других возрастных групп (3-летняя БСВ 73,3±11,4% и 3-летняя ОВ 73,3±11,4% - в возрастной группе 12-18 мес., 3-летняя БСВ 37,9±4,2% и 3-летняя ОВ 63,6±4,2% - у детей младше 12мес., 3-летняя БСВ 38,5±9,4% и 3-летняя ОВ 41,9±9,5% - в возрастной группе 18-60 мес.), что позволяет рекомендовать деэскалацию терапии для пациентов данной возрастной группы с 4 стадией заболевания без выявления амплификации гена *MYCN*. Дети с 1 стадией НБЛ имели самые высокие показатели выживаемости (3-летняя БСВ 100% и 3-летняя ОВ 100%), что позволяет рассматривать вопрос о снижении интенсивности терапии для этих больных.

3. Молекулярно-генетический профиль опухоли являлся важным прогностическим фактором: наличие амплификации гена *MYCN* приводило к снижению ОВ до 46,7±5,0% против 77,9±4,3% у пациентов без амплификации ($p = 0,004$). Выявление делеции/дисбаланса 1р приводило к снижению 3-летней БСВ до 33,5±5,4% против 48,8±5% при отсутствии изменений ($p = 0,028$) и снижению 3-летней ОВ до 50,4±5,6% против 71,9±4,5% ($p = 0,018$).

4. Самые низкие результаты выживаемости в группе пациентов с 4 стадией заболевания имели дети раннего возраста (до 12 мес.) на момент постановки диагноза (3-летняя БСВ 15,6±9,7% и 3-летняя ОВ 21,9±10,5%). В однофакторном и многофакторном анализе прогностическим влиянием обладала амплификация гена *MYCN*. При выявлении амплификации гена *MYCN* 3-летняя БСВ снижалась до 20,9±4,9% против 43,5±5,2 при ее отсутствии ($p < 0,001$) и ОВ до 31,4±5,6% против 77,9±4,3 ($p < 0,001$). Наличие делеции/дисбаланса 1р приводило к снижению 3-летней БСВ до 25,7±5,6% против 43,4±5,3 при отсутствии указанных изменений ($p = 0,011$) и 3-летней ОВ до 43,4±6,3% против 69,4±4,9, соответственно ($p = 0,003$).

5. Характер метастатического распространения при 4 стадии заболевания оказывал влияние на отдаленный прогноз. Пациенты с локализацией метастазов в легких/плевре (11,5%) имели более низкие показатели 3-летней ОВ $31,7 \pm 12,5\%$ по сравнению с $60,5 \pm 4,0\%$ у больных без метастазов в легкие/плевру. Локализация метастазов в печени у данной группы пациентов (13,6%) также приводила к снижению 3-летней БСВ до $10,3 \pm 6,3\%$ против $36,6 \pm 4,0\%$ при их отсутствии ($p < 0,001$) и 3-летней ОВ до $40,6 \pm 9,9\%$ против $60,4 \pm 4,1\%$ ($p < 0,001$).

6. Наличие более одного метастатического компартмента у пациентов с 4 стадией заболевания являлось предиктором неблагоприятного прогноза. При выявлении одного компартмента метастатического распространения в 14,1% случаев показатели 3-летней БСВ достигали $62,6 \pm 9,4\%$, что было статистически значимо выше, чем при выявлении двух компартментов $31,1 \pm 5,6\%$, трех – $29,9 \pm 5,9\%$ и четырех – $13,2 \pm 8,5\%$ ($p = 0,046$).

7. Выполнение хирургического вмешательства оказывало значимое влияние на прогноз заболевания при снижении 3-летней БСВ до $7,9 \pm 7,0\%$ и ОВ до $24,6 \pm 10,2\%$ у пациентов с отсутствием операции или выполнением только биопсии ($p < 0,001$). При этом объем хирургической резекции первичной опухоли (макроскопически радикальное удаление и макроскопически остаточная опухоль) не оказывал влияния ни на БСВ, ни на ОВ (3-летняя БСВ составила $40,9 \pm 6,0\%$ и $43,4 \pm 4,6\%$, соответственно, и 3-летняя ОВ $72,4 \pm 5,4\%$ и $72,4 \pm 5,4\%$, соответственно), что позволяет рекомендовать выполнение хирургического лечения в объеме, большем чем биопсия опухоли, всем пациентам с НБЛ группы высокого риска.

8. Характер ответа на индукционный этап терапии оказывал влияние на отдаленные результаты лечения. Из 93,2% больных, завершивших индукционный этап терапии, пациенты, достигшие ПО/ОХЧО (51,5%), имели более высокие показатели 3-летней БСВ ($54,8 \pm 5,1\%$ для больных с ПО/ОХЧО по сравнению с $33,1 \pm 5,6\%$ при достижении ЧО/СО/стабилизации ($p = 0,048$)) и 3-летней ОВ ($74,8 \pm 4,4\%$ для ПО/ОХЧО и $58,5 \pm 5,8\%$ для больных с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию ($p = 0,009$)). Для детей с 4 стадией НБЛ лучший ответ на индукционную терапию был достоверно значимым только для ОВ (3-летней ОВ составила $73,6 \pm 5,1\%$ при достижении ПО/ОХЧО по сравнению $58,2 \pm 6\%$ в группе больных, достигших ЧО или хуже ($p = 0,024$)).

9. По данным мета-анализа 12 международных исследований показано, что ответ на индукционный этап терапии является важным прогностическим фактором. Пациенты, достигшие ПО/ОХЧО в конце индукционной терапии, имели на 28% меньший ОР рецидива/прогрессирования в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с больными с плохим ответом: ОР = 0,72 (от 0,64 до 0,8), p -значение для эффекта $< 0,001$, p -

значение для неоднородности $< 0,001$, $I^2 = 65$, и меньший риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был в этой группе на 31%: $OR = 0,69$ (от 0,57 до 0,83); p -значение для эффекта $< 0,001$, p -значение для неоднородности $< 0,001$, $I^2 = 78$ %.

10. Проведение этапа высокодозной ХТ и ауто-ТГСК приводило к увеличению выживаемости с достижением 3-летней БСВ $44,7 \pm 3,9\%$ и 3-летней ОВ $67,9 \pm 3,7\%$ в группе больных, получивших ауто-ТГСК по сравнению с более низкими значениями у пациентов, которым данный вид терапии не проводился (3-летняя БСВ $14,6 \pm 5,7\%$ и 3-летняя ОВ $24,2 \pm 6,9\%$) ($p < 0,001$). Внедрение нового режима высокодозной ХТ TreoMel привело к снижению трансплантационной летальности до 0,6% по сравнению с 10,7% при проведении режима СЕМ с увеличением 3-летней ОВ до $73,4 \pm 3,8\%$ по сравнению с $50,0 \pm 9,5\%$ при проведении режима СЕМ ($p = 0,047$).

11. Проведение ЛТ на первичную опухоль приводило к статистически значимо более высоким показателям 3-летней БСВ, ОВ и ВБЛР (3-летняя БСВ для пациентов, получивших ЛТ составила $59,2 \pm 7,0\%$, против $34,9 \pm 4,1\%$ ($p = 0,001$), 3-летняя ОВ - $77,5 \pm 6\%$ против $59,7 \pm 4,2\%$ ($p = 0,017$) и ВБЛР $84,0 \pm 5,8\%$ против $67,5 \pm 4,9\%$ ($p = 0,009$), соответственно), что дает основание рекомендовать проведение ЛТ всем пациентам с НБЛ группы высокого риска.

12. GD2-направленная иммунотерапия у пациентов, достигших как минимум ЧО после проведения индукционной терапии, являлась важным элементом лечения, приводящим к увеличению 3-летней БСВ до $66,2 \pm 10,2\%$, против $41,8 \pm 4,1\%$ в группе больных, которым иммунотерапия не проводилась ($p = 0,011$) и более высоким показателям 3-летней ОВ $77,2 \pm 8,7\%$ против $66,2 \pm 3,9\%$ в группе без иммунотерапии (без наличия статистически значимой разницы между подгруппами, $p = 0,116$). Отсутствие токсической летальности при проведении иммунотерапии и низкий профиль гематологической и органной токсичности 3-4 степени позволяют рекомендовать ее проведение в региональных специализированных лечебных учреждениях.

13. При проведении многофакторного анализа на всей группе больных благоприятное влияние на БСВ оказывал возраст пациента младше 12 мес. ($OR = 0,291$) и от 12 до 18 месяцев ($OR = 0,371$) по сравнению с больными старше 18 месяцев на момент постановки диагноза. Пациенты с двумя и более метастатическими компартментами имели более высокий риск развития неблагоприятных событий ($OR = 2,763$). Проведение иммунотерапии ($OR = 0,487$) и лучевой терапии ($OR = 0,594$) оказывало положительное влияние на прогноз. На ОВ негативное влияние оказывала метастатическая форма нейробластомы (4/4S стадия) ($OR = 15,714$) и наличие амплификации гена *MYCN* ($OR = 2,632$). В группе пациентов с 4 стадией по INSS при многофакторном анализе на БСВ

оказывало влияние наличие амплификации *MYCN* (ОР – 2,279), более одного метастатического компартмента (ОР – 4,220) и отказ от выполнения хирургического вмешательства (ОР – 2,597); на ОВ влияло наличие амплификации гена *MYCN* (ОР – 3,154) и лучший ответ (ПО/ОХЧО) на индукционный этап терапии (ОР – 0,536).

14. Проведенная модификация протокола, включающая интенсификацию индукционного этапа лечения, изменение режима высокодозной ХТ, более широкое применение лучевой терапии и иммунотерапии, позволило достигнуть 3-летней БСВ $39,3 \pm 3,5\%$ и 3-летней ОВ $59,9 \pm 3,4\%$.

15. У 127/220 (57,7%) больных с НБЛ группы высокого риска отмечено развитие прогрессии/рецидива заболевания, которое чаще носило метастатический характер в 75/127 (59,1%) случаях с медианой времени до развития события 15,2 мес. (разброс 1,6 – 71,0 мес.).

Практические рекомендации

1. Рекомендуются проведение комплекса диагностических обследований для пациентов с НБЛ, включая стандартные методы анатомической визуализации и радиоизотопное исследование в виде сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, а также выполнение молекулярно-генетического исследования опухоли для точной оценки распространенности процесса, биологического профиля опухоли и стратификации в группу высокого риска, а в дальнейшем для оценки ответа на проводимую терапию.

2. Продемонстрированные лучшие показатели выживаемости у пациентов с НБЛ 1 стадии по INSS и у детей с 4 стадией заболевания в возрасте от 12 до 18 месяцев при отсутствии амплификации гена *MYCN* говорят о необходимости пересмотра подходов к терапии у этих больных с учетом большого спектра ОПЭ лечения с возможным отказом от проведения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК в этих группах.

3. Подтвержденное влияние лучшего ответа на индукционный этап терапии на повышение показателей БСВ и ОВ указывает на необходимость строго контроля выполнимости исполнения данного терапевтического элемента и дает основание рекомендовать интенсификацию лечения у пациентов с плохим ответом, а также диктует необходимость в дальнейшем проведения клинических исследований, направленных на внедрение новых методов терапии в индукционный этап лечения.

4. Представленные в работе данные в отношении локального контроля над первичной опухолью показывают необходимость выполнения хирургического лечения в любом объеме с исключением операций, которые могут привести к тяжелым постоперационным осложнениям и невозможности в дальнейшем продолжения ПХТ, а также маршрутизации больных с местнораспространенными опухолями с наличием

множественных факторов риска по данным визуализационных методов исследования в национальные/федеральные центры с хирургической службой, обладающей большим опытом проведения сложных оперативных вмешательств.

5. Проведение локальной лучевой терапии может быть рекомендовано всем пациентам с НБЛ группы высокого риска, а вопрос об облучении единичных метастатических очагов должен решаться на междисциплинарном консилиуме с участием лучевых терапевтов с учетом анатомической локализации метастазов и риска развития ОПЭ.

6. В качестве режима высокодозной ХТ может быть рекомендована схема на основе комбинации тресульфана и мелфалана, позволяющая снизить токсичность терапии при сохранении ее эффективности.

7. Для пациентов, достигших по меньшей мере частичного ответа на индукционную терапию, рекомендовано проведение иммунотерапии мАТ на этапе постконсолидации. Продемонстрированные в нашем исследовании переносимость, выполнимость, контролируемая токсичность иммунотерапии позволяют рекомендовать внедрение данного вида лечения в региональных специализированных онкологических отделениях.

8. Модифицированный протокол NB2004 рекомендуется для лечения детей с НБЛ группы высокого риска, учитывая его выполнимость, использование дифференцированного подхода в зависимости от ответа на терапию и возможность маршрутизации пациентов между региональными и национальными/федеральными специализированными центрами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шевцов Д.В. Острая потеря зрения у детей с метастатической нейробластомой / Д.В. Шевцов, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская**, М.Б. Мельникова, Р.А. Моисеенко, Г.М. Муфтахова, Г.А. Новичкова, А.Ю. Усычкина, С.Р. Варфоломеева // Вопросы практической педиатрии. - 2013. - Т. 8. - №6. - С. 60-64.
2. Качанов Д.Ю. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) / **Шаманская Т.В.**, Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2014. - №1. - С. 62-69.
3. Качанов Д.Ю. Нейробластома 4S стадии (обзор литературы) / Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская**, Г.М. Муфтахова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – Том 13. - №2. – С. 9–19.
4. **Шаманская Т.В.** Опухоли симпатической нервной системы: подходы к дифференциальной диагностике при локализации опухоли в забрюшинном пространстве / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Г.М. Муфтахова, Р.А. Моисеенко, А.Ю. Усычкина, С.Р. Талыпов, Г.В. Терещенко, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы практической педиатрии. - 2014. - Т. 9. - №3. - С. 66-72.
5. Муфтахова Г.М. Роль внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года жизни / Г.М. Муфтахова, Д.Ю. Качанов, Л.Л. Панкратьева, **Т.В. Шаманская**, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева // Доктор.Ру. - 2015. - № 10(111). - С. 62-68.
6. **Шаманская Т.В.** Роль сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4 и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2016. - Т. 3. - № 4. - С. 91-95.
7. Феоктистова Е.В. Дифференциальная диагностика кистозной формы нейробластомы и кровоизлияния в надпочечник у детей первых месяцев жизни / Е.В. Феоктистова, Н.Г. Ускова, С.Р. Варфоломеева, Г.В. Терещенко, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская**, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Том 16. - №1. - С. 62-68.
8. Курникова Е.Е. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови // Е.Е. Курникова, И.Б. Кумукова, И.В. Гуз, Р.Д. Хисматуллина, **Т.В. Шаманская**, М.С. Фадеева, С.Ю. Глушкова, В.В. Бриллиантова, С.Р. Варфоломеева, П.Е. Трахтман // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16.- №1. – С. 28-29.

9. Андреев Е.С. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой забрюшинной локализации / Е.С. Андреев, **Т.В. Шаманская**, М.Н. Сухов, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов, Н.Г. Ускова, Г.В. Терещенко, А.А. Амосова, С.С. Озеров, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Том 16. - №3. - С. 15-22.

10. Сагоян Г.Б. Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-ретиноевой кислотой / Г.Б. Сагоян, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Н.А. Большаков, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2018. - Том 5. - №2. - С. 60-65.

11. **Шаманская Т.В.** Легочные метастазы при нейробластоме у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии / **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, В.И. Лихоткина, Г.В. Терещенко, Е.С. Терновая, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, В.Ю. Роцин, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2018. - Т. 17.- № 2. - С. 92-102.

12. **Шаманская Т.В.** Ассоциация врожденных пороков сердца и нейробластомы у детей / **Т.В. Шаманская**, М.М. Бургол, Д.Ю. Качанов, Н.А. Рыбалко, Л.Л. Панкратьева, А.Б. Сугак, Е.В. Феоктистова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2018. - Т. 17. - № 3. - С. 28-34.

13. Кайлаш. Показания для скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами после скинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у пациентов с нейробластомой / Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Вдовина, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, Ю.Н. Ликарь // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. - № 4. – С. 27-34.

14. Шевцов Д.В. Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Д.В. Шевцов, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, В.Ю. Роцин, Г.В. Терещенко, Ю.В. Ольшанская, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5. № 4. – С. 21-30.

15. Андреева Н.А. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники / Н.А. Андреева, А.Е. Друй, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. - № 2. – С. 54-60.

16. Терновая Е.С. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы / Е.С. Терновая, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская**, А.П.

Щербаков, С.Р. Варфоломеева, Н.А. Рубцова, Г.В. Терещенко // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. - № 3. – С. 31-43.

17. Сагоян Г.Б. Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы) / Г.Б. Сагоян, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Т.Н. Галян, А.В. Филин, М.А. Раков, Е.В. Феоктистова, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. - Т.6. - № 3. - С: 94-102.

18. Терновая Е.С. Влияние факторов риска, выявляемых при КТ и МРТ, на тактику лечения пациентов с нейробластомой шеи / Е.С. Терновая, Н.А. Рубцова, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская**, С.Р. Варфоломеева, Г.В. Терещенко // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2019. - Том 9. - №4. - С. 43-55.

19. **Шаманская Т.В.** Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева / **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, А.В. Думачева, М.В.Телешова, Д.В. Шевцов, Т.В. Сергеева, А.М. Сулейманова, Р.А. Моисеенко, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. - №4. – С. 19-28.

20. Кайлаш А. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейрогенными опухолями по накоплению ^{123}I -МЙБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок / А. Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Вдовина, М.Я. Ядгаров, **Т.В. Шаманская**, В.Ю. Роцин, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Том 19. - №1. – С. 68-78.

21. Грачев Н.С. Хирургическое лечение нейробластом шеи / Н.С. Грачев, Г.А. Полев, **Т.В. Шаманская**, Г.А. Новичкова, И.Н. Ворожцов, Е.С. Терновая, Д.Ю. Качанов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - Т. 99. - № 4. - С. 93-102.

22. **Шаманская Т.В.** GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18 / **Т.В. Шаманская**, Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. - Т. 19. - №3. – С. 173-188.

23. Бабаханова С.Б. Ганглионейрома как феномен созревания нейробластомы / С.Б. Бабаханова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, В.Ю. Роцин, А.Е. Друй, Ю.Н. Ликарь, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Т. 19. - № 4. - С. 133-142.

24. Литвин Е.А. Фармакокинетика 13-цис-ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Е.А. Литвин, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, М.Я. Ядгаров, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Т. 19. - № 4. - С. 20-31.

25. Андреева Н.А. Билатеральная адrenaльная нейробластома: клиническая картина, подходы к диагностике, терапии и результаты лечения / Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, А.Е. Друй, В.Ю. Рощин, М.Я. Ядгаров, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Т. 19. - № 4. - С. 66-81.

26. Ядгаров М.Я. Разработка метода количественной оценки асферичности области накопления как нового предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с нейробластомой / М.Я. Ядгаров, Ю.Н. Ликарь, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Ч. Кайлаш, Е.Д. Киреева, Н.В. Матвеев, С.П. Щелькалина // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 11. - №1. - С. 25-31.

27. Андреева Н.А. Офтальмологическая токсичность анти-GD2 иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы / Н.А. Андреева, Е.О. Бездольнова, Д.Ю. Качанов, А.Б. Смирнова, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева, И.Г. Хамин, **Т.В. Шаманская** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100. - № 3. - С. 248-257.

28. Уталиева Д.Т. Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения 131I- МЙБГ-терапии: описание клинического наблюдения и обзор литературы / Д.Т. Уталиева, С.Б. Бабаханова, Е.Ю. Ильина, Н.А. Андреева, Ю.Н. Ликарь, А.П. Щербаков, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100. - № 3. - С. 258-266.

29. Ядгаров М.Я. Разработка алгоритмов для дифференциальной диагностики гистологического типа нейробластомы на основе компьютерного анализа параметров лабораторных и инструментальных исследований / М.Я. Ядгаров, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Ч. Кайлаш, Ю.Н. Ликарь, Н.В. Матвеев, С.П. Щелькалина // Вестник новых медицинских технологий. - 2021. - Т. 28. - №2. - С. 97-102.

30. Киреева Е.Д. Значение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, при скintiграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином у детей с нейробластомой / Е.Д. Киреева, Кайлаш, **Т.В. Шаманская**, М.Я. Ядгаров, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. № 4. – С. 22-32.

31. Чернышева О.О. Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы / О.О. Чернышева, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2021. – Т. 20. - № 4. С. 178-184.
32. Иванов Н.С. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы) / Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, Д.М. Коновалов, **Т.В. Шаманская** // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8. - № 4. – С. 47–59.
33. **Шаманская Т.В.** Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ / **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. - № 2. С. 141-156.
34. Иванов Н.С. Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза / Н.С. Иванов, Р.В. Холоденко, Д.Ю. Качанов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. - № 2. С. 157-166.
35. Андреева Н.А. Герминальные и соматические генетические варианты NF1 при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы / Н.А. Андреева, **Т.В. Шаманская**, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абасов, А.Е. Друй // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. - № 2. -С. 29-38.
36. Андреева Н.А. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений / Н.А. Андреева, **Т.В. Шаманская**, Н.В. Гегелия, Р.Х. Абасов, Н.Ю. Усман, Д.Ю. Качанов, А.Е. Друй // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. - № 4. – С. 18-30.
37. Белогурова М.Б. Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена MYCN: результаты ретроспективного мультицентрового исследования / М.Б. Белогурова, Т.В. Котлярова, Д.Ю. Качанов, Л.Г. Фечина, А.Н. Зайчиков, Е.С. Митрофанова, А.С. Слинин, **Т.В. Шаманская** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.- 2022. – Т.21. - № 4. – С. 45-52.
38. **Шаманская Т.В.** Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / **Т.В. Шаманская**, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, Р.А. Моисеенко, М.В. Телешова, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, А.Н. Казакова, Л.В. Земцова, А.Е. Друй, М.Я. Ядгаров, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, М.Н. Сухов, Н.С. Грачев, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Масчан, А.В. Нечеснюк, А.В. Пшонкин, Е.Е. Курникова, Е.В. Скоробогатова, Л.А. Хачатрян, Д.К.

Фомин, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.-2023. – Т.22. - № 2. – С. 65-91.

39. Kholodenko I. Multimerization through pegylation improves pharmacokinetic properties of scFv fragments of GD2-specific antibodies // I.V. Kholodenko, D.V. Kalinovsky, E.V. Svirshchevskaya, I.I. Doronin, M.V. Konovalova, A.V. Kibardin, **T.V. Shamanskaya**, S.S. Larin, S.M. Deyev, R.V. Kholodenko // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. - № 21.- P. 3835.

40. Karalexi M.A. Survival patterns of childhood neuroblastoma: an analysis of clinical data from Southern-Eastern European countries / M.A. Karalexi, M. Servitzoglou, V. Papadakis, D. Kachanov, M. Česen Mazič, M. Baka, M. Moschovi, M. Kourti, S. Polychronopoulou, E. Stiakaki, E. Hatzipantelis, H. Dana, K. Stefanaki, A. Malama, M.S. Themistocleous, K. Strantzia, **T. Shamanskaya**, P. Bouka, P. Panagopoulou, M. Kantzanou, E. Ntzani, N. Dessypris, E. Petridou // *European Journal of Cancer Prevention*. - 2020. – Vol. 32. - № 3. – P. 254-263.

41. Sorokin M. RNA Sequencing-based identification of ganglioside GD2-positive cancer phenotype / M. Sorokin, I. Kholodenko, D. Kalinovsky, **T. Shamanskaya**, I. Doronin, D. Konovalov, A. Mironov, D. Kuzmin, D. Nikitin, S. Deyev, A. Buzdin, R. Kholodenko // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8. - № 6. – P. 142.

42. Yadgarov M. Asphericity of tumor [123 I]mIBG uptake as a prognostic factor in high-risk neuroblastoma / M. Yadgarov, **T. Shamanskaya**, D. Kachanov, Y. Likar // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2022. - Vol. 69. - № 11. - e29849.

43. Kailash C. Primary Neuroblastoma of the Thymus / C. Kailash, E. Kireeva, **T. Shamanskaya**, D. Kachanov, Y. Likar // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2023. - Vol. 48. - № 6ю - e316-e317.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ауто-ТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БСВ - бессобытийная выживаемость

ВБЛР - выживаемость без локального рецидива

ГН - ганглионейрома

ГНБЛ - ганглионейробластома

ДИ - доверительный интервал

ЗНО - злокачественные новообразования

ИТ - иммунотерапия

КМ - костный мозг

КТ - компьютерная томография

КУ - контрастное усиление

ЛДГ- лактатдегидрогеназа

ЛТ - лучевая терапия

МАТ- моноклональные антитела

МРТ - магнитно-резонансная томография

НБЛ - нейробластома

НМИЦ ДГОИ - Национальный медицинский исследовательский центр Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
 НСЕ - нейронспецифическая энолаза
 ОВ - общая выживаемость
 ОПЭ - отдаленные побочные эффекты
 ОР - относительный риск
 ОФЭКТ/КТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией
 ОХЧО - очень хороший частичный ответ
 ОШ - отношение рисков
 ПО - полный ответ
 ПР - прогрессия
 ПХТ- полихимиотерапия
 ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18F-фтордизоксиглюкозой
 РК - ретиноевая кислота
 РФ - Российская Федерация
 РФП - радиофармпрепарат
 СНС - симпатическая нервная система
 СО - смешанный ответ
 СОД - суммарная очаговая доза
 СТ - стабилизация
 СтО - стандартное отклонение
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 ХТ - химиотерапия
 ЦНС - центральная нервная система
 ЧО - частичный ответ
 131-I-МЙБГ - 131-йод- метайодбензилгуанидин
 BuMel - busulfan/melphalan (бусульфан, мелфалан)
 СЕМ - carboplatin, etoposide, melphalan (карбоплатин, этопозид, мелфалан)
 СОG - Children's Oncology Group (Детская онкологическая группа, США)
 CR - complete response (полный ответ)
 СТCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events (общие терминологические критерии нежелательных явлений)
 FISH - fluorescence in situ hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)
 GD - disialoganglioside (дисиаialogанглиозид)
 GPOH - German Society for Pediatric Oncology and Hematology (Немецкое общество детской онкологии и гематологии)
 HR - hazard ratio (отношение рисков)
 IDFR - Image Defined Risk Factors (факторы риска, выявляемые при проведении визуализации)
 INPC - International Neuroblastoma Pathology Classification (международная система патоморфологической классификации при нейробластоме)
 INRG - International Neuroblastoma Risk Group (международная система стадирования при нейробластоме)
 INRGSS - International Neuroblastoma Risk Group Staging System ((международная система стадирования на группы риска при нейробластоме)
 INSS - International Neuroblastoma Staging System (международная система стадирования при нейробластоме)
 MR - mixed response (смешанный ответ)
 PR - partial response (частичный ответ)
 SD - stable disease (стабилизация заболевания)