

Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Т.В. Шаманская¹, В. Пападакис², Д.Т. Уталиева¹, Г.В. Николаев¹, О.С. Зацаринная¹, Н.А. Андреева¹, М.С. Кубиров³, М.Г. Якупова⁴, Л.Л. Рабаева¹, Д.В. Литвинов¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²Детская больница Святой Софии; Греция, 11527, Гуди, Афины, Левадиас, 8;

³ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранений города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru

Введение. Результаты лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска на современном этапе остаются неудовлетворительными и общая выживаемость не превышает 50–60 %. Ответ на индукционную терапию, включая ответ со стороны отдаленных метастазов, является важным прогностическим фактором. Худшие результаты лечения отмечаются у пациентов, не достигших полной санации метастатических очагов. Интенсификация постконсолидационной терапии с добавлением цитостатических препаратов, не использовавшихся на этапе индукционного лечения, к 13-цис-Ретиноевой кислоте (13-цис-РК) является возможным вариантом лечения, направленным на преодоление резистентности опухолевых клеток и улучшение как объективного ответа, так и долгосрочного прогноза у данных пациентов.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное исследование применения 12 курсов темозоломида в комбинации с 9 курсами 13-цис-РК в составе постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших неудовлетворительного ответа на индукционную терапию (сохранение метастатических очагов) в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004, получавших указанную терапию за период с января 2020 г. по январь 2022 г. Терапия темозоломидом проводилась в дозировке 150 мг/м²/сут per os (допускалось внутривенное введение препарата) в течение 5 дней и начиналась на 29-й день 1-го цикла 13-цис-РК. Очередной курс 13-цис-РК начинался на 6-е сутки приема темозоломида. В течение 3-месячного перерыва между курсами приема 13-цис-РК (6 и 7 курсами) продолжался прием темозоломида в течение 5 дней (курсы повторялись каждые 28 дней).

Результаты. В исследование были включены 14 пациентов с НБ группы высокого риска с медианой возраста на момент постановки диагноза 62 (разброс – 9–173) мес. У 13 из них с впервые установленным диагнозом НБ верифицирована 4-я стадия заболевания по INSS и М-стадия по INRGSS, у 1 пациента с инициально локальной стадией НБ группы низкого риска впоследствии развилась комбинированный рецидив. Девять (64 %) пациентов получили стандартную индукционную терапию, 5 (36 %) – интенсифицированную терапию за счет неблагоприятного ответа на первые 6 курсов полихимиотерапии. Ответ после завершения индукционного лечения оценивался как частичный (ЧО) у 6/14 больных, смешанный (СО) – у 6/14, стабилизация заболевания – у 2/14. Всем пациентам на этапе консолидации были проведены высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В рамках постконсолидационной терапии всего было выполнено 134 цикла темозоломида. Постконсолидационную терапию, включающую 12 курсов темозоломида, завершили 10/14 (71 %) пациентов. Четверо (29 %) больных не завершили предложенную терапию 13-цис-РК и темозоломидом (2/4 – отказ родителей по собственной инициативе и 2/4 – прогрессия заболевания (ПЗ)). Четыре (29 %) пациента, включенных в исследование, полностью завершили предложенный режим постконсолидационной терапии (13-цис-РК и темозоломид) без добавления других терапевтических агентов. Шесть (43 %) пациентов получили все 12 курсов темозоломида в комбинации с иммунотерапией анти-GD2-направленными моноклональными антителами и/или молекулярно-направленной терапией. У 3/14 (21 %) пациентов наблюдались проявления гематологической токсичности, потребовавшие редукции дозировки темозоломида и увеличения интервала между курсами. У 1 пациента наблюдалась тромбоцитопения на 2–5-м курсах и у 2 – нейтропения II–III степени на 5-м и 2-м, 6-м курсах. В течение всех оцениваемых курсов не было зарегистрировано никаких неожиданных серьезных токсических явлений, в том числе летальных исходов. В целом терапию 1-й линии завершили 11/14 (79 %) пациентов (полный ответ – 2/11, ЧО – 7/11, СО – 1/11, ПЗ – 1/11), 3/14 (21 %) лечение не завершили по причине ПЗ. В настоящее время живы 11/14 (79 %) больных (3/11 – после развития ПЗ/рецидива заболевания и 8/11 – без развития неблагоприятных событий), 2/14 (14 %) пациента погибли от ПЗ, 1/14 (7 %) – от причин, не связанных с опухолью. Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 39,3 (разброс – 12,5–62,5) мес за всеми больными, за выжившими – 42,5 (разброс – 24,4–62,5) мес.

Выводы. Для пациентов с НБ группы высокого риска, не достигших полного метастатического ответа на этапе индукционной терапии, может быть предложена интенсификация постконсолидационного этапа лечения. Добавление темозоломида к дифференцирующему агенту 13-цис-РК в нашем исследовании продемонстрировало минимальную токсичность, хорошую переносимость и улучшение ответа у части больных. Необходимы дальнейшие исследования по подбору оптимального режима постконсолидационной терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап.

Ключевые слова: нейробластома, высокий риск, дети, постконсолидационная терапия, темозоломид

Для цитирования: Шаманская Т.В., Пападакис В., Уталиева Д.Т., Николаев Г.В., Зацаринная О.С., Андреева Н.А., Кубиров М.С., Якупова М.Г., Рабаева Л.Л., Литвинов Д.В., Качанов Д.Ю. Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):11–21.

Информация об авторах

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 В. Пападакис: заведующий отделением детской гематологии-онкологии (ТАО), онкологическое подразделение Marianna V Vardinoyannis-ELPIDA Детской больницы Святой Софии, национальный представитель по нейробластоме и гистиоцитозу, член исполнительного комитета Европейской группы по изучению нейробластомы (SIOPEN), e-mail: vrapadak@otenet.gr; <https://orcid.org/0000-0002-1821-7799>
 Д.Т. Уталиева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>
 Г.В. Николаев: врач-ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0683-184X>
 О.С. Зацаринная: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>
 Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
 М.С. Кубиров: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий онкологическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: oncolog@morozdgbk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>
 М.Г. Якупова: врач-детский онколог Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1, e-mail: mayasharipova121090@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6024-6757>
 Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением гематологии и онкологии детей старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>
 Д.В. Литвинов: д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Т.В. Шаманская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи
 В. Пападакис: разработка концепции и дизайна исследования
 Д.Т. Уталиева: сбор данных, формирование базы данных, подготовка иллюстративного материала
 Г.В. Николаев: сбор данных, формирование базы данных
 О.С. Зацаринная, Н.А. Андреева, М.С. Кубиров, М.Г. Якупова, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов: сбор данных, анализ полученного материала
 Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование

Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma

T.V. Shamanskaya¹, V. Papadakis², D.T. Utalieva¹, G.V. Nikolaev¹, O.S. Zacarinnaya¹, N.A. Andreeva¹, M.S. Kubirov³, M.G. Yakupova⁴, L.L. Rabaeva¹, D.V. Litvinov¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Agia Sofia Children's Hospital; 8 Levadias, Goudi, Athens, 11527, Greece; ³Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Seraphimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia

Introduction. The results of treatment of high-risk neuroblastoma (NB) patients at the current stage remain unsatisfactory and overall survival does not exceed 50–60%. Response to induction therapy, including response from distant metastases, is an important prognostic factor. Worse treatment outcomes are noted in patients who have not achieved complete resolution of metastatic foci. Intensification of postconsolidation therapy with the addition of cytostatic drugs not used at the induction treatment stage to 13-cis-retinoic acid (13-cis-RA) is a possible treatment option aimed at overcoming tumor cell resistance and improving both objective response and long-term prognosis in these patients.

Materials and methods. We conducted a multicenter prospective study of the use of 12 courses of temozolomide in combination with 9 courses of 13-cis-RA as part of postconsolidation therapy in high-risk NB patients who achieved an unsatisfactory response to induction therapy (persistence of metastatic foci) within the modified protocol of German Society for Pediatric Oncology and Hematology GPOH NB-2004, who received this therapy from January 2020 to January 2022. Temozolomide therapy was administered at a dosage of 150 mg/m²/day per os (intravenous administration was allowed) for 5 days and started on day 29 of the first cycle of 13-cis-RA. Another course of 13-cis-RA was started on day 6 of temozolomide administration. During the 3-month break between the courses of 13-cis-RA (6 and 7 courses), temozolomide was continued for 5 days (the courses were repeated every 28 days).

Results. Fourteen high-risk NB patients with a median age at the time of diagnosis of 62 months (range – 9–173 months) were included in the study. Thirteen patients with newly diagnosed NB were verified with INSS stage 4 disease and INRGSS stage M; 1 patient with initial localized low-risk NB subsequently developed a combined relapse. 9/14 (64%) patients received standard induction therapy and 5/14 (36%) received intensified therapy due to an unfavorable response to the first six courses of induction chemotherapy. The response after completion of induction therapy was evaluated as partial response (PR) in 6/14 patients, mixed response (MR) in 6/14, and stable disease (SD) in 2/14. All patients received high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) during the consolidation phase. Postconsolidation therapy included a total of 134 cycles of temozolomide. Postconsolidation therapy including 12 cycles of temozolomide was completed by 10/14 (71%) patients. 4/14 (28%) patients did not complete therapy (2/4 – parental refusal of therapy and 2/4 – progression (PR)). 4/14 (29%) patients included in the study fully completed the proposed regimen of post-consolidation therapy (13-cis-RA and temozolomide) without the addition of other therapeutic agents. 6/14 (43%) patients received all 12 courses of temozolomide

in combination with anti-GD2 targeted monoclonal antibodies (mAbs) immunotherapy and/or molecularly targeted therapy. In 3/14 (21 %) patients, manifestations of hematologic toxicity were observed, requiring reduction of temozolomide dosage and increasing the course interval. One out of 3 patients experienced thrombocytopenia on courses 2–5 and 2 out of 3 patients experienced grade II–III neutropenia on courses 5 and 2, 6, respectively. No unexpected serious toxicities, including deaths, were reported during all courses evaluated. Overall, 11/14 (79 %) patients completed first-line therapy (complete response (CR) – 2/11, PR – 7/11, SD – 1/11, PR – 1/11), 3/14 (21 %) did not complete due to disease progression. Currently, 11/14 (79 %) patients are alive (3/11 – after PR/relapse and 8/11 – alive without events). 2/14 (14 %) patients died from disease progression, 1/14 (7 %) – from non-tumor related causes. Median follow-up from diagnosis was 39.3 months for all patients (range – 12.5–62.5) and 42.5 months for survivors (range – 24.4–62.5).

Conclusions. For high-risk NB patients who have not achieved a complete metastatic response to the induction therapy phase, intensification of the postconsolidation phase of treatment may be suggested. The addition of temozolomide to the differentiation agent 13-cis-RA in our study demonstrated minimal toxicity, good tolerability, and improved response in a subset of patients. Further studies are needed to select the optimal regimen of postconsolidation therapy for patients with an unsatisfactory response to the induction phase.

Key words: neuroblastoma, high risk, children, postconsolidation therapy, temozolomide

For citation: Shamanskaya T.V., Papadakis V., Utalieva D.T., Nikolaev G.V., Zacarinnaya O.S., Andreeva N.A., Kubirov M.S., Yakupova M.G., Rabaeva L.L., Litvinov D.V., Kachanov D.Yu. Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):11–21.

Information about the authors

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

V. Papadakis: Head of the Department of Pediatric Hematology-Oncology (TAO), Marianna V Vardinoyannis-ELPIDA Oncology Unit, Agia Sofia Children's Hospital (Athens, Greece), national representative for neuroblastoma and hystiocytosis, member of the SIOPEN Executive Committee (Treasurer), e-mail: vpapadak@otenet.gr; <https://orcid.org/0000-0002-1821-7799>

D.T. Utalieva: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

G.V. Nikolaev: Resident Pediatric Oncologist of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0683-184X>

O.S. Zacarinnaya: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

M.S. Kubirov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: oncolog@morozdkgk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>

M.G. Yakupova: Pediatric Oncologist of the Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: mayasharipova121090@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6024-6757>

L.L. Rabaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Oncology of Older Children at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

D.V. Litvinov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Medical Work – Chief Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contributions

T.V. Shamanskaya: concept development and design of the study, data collection, writing the text of the article

V. Papadakis: concept development and design of the study

D.T. Utalieva: data collection, formation of a database, preparation of illustrative material

G.V. Nikolaev: data collection, formation of a database

O.S. Zacarinnaya, N.A. Andreeva, M.S. Kubirov, M.G. Yakupova, L.L. Rabaeva, D.V. Litvinov: data collection, analysis of the obtained material

D.Yu. Kachanov: concept development and design of the study, writing the text of the article, scientific editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы [1]. НБ является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На ее долю приходится 7–8 % от всех злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–14 лет [2, 3]. НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью, включающей различную степень дифференцировки опухолевых клеток и молекулярно-генетический профиль опухоли. Современное лечение

пациентов с НБ основано на дифференцированных подходах терапии в 3 группах риска – наблюдения (низкого), промежуточного и высокого риска [1].

Результаты лечения пациентов группы высокого риска остаются крайне неудовлетворительными. Вероятность длительной бессобытийной выживаемости (БСВ) до внедрения иммунотерапии (ИТ) моноклональными антителами (мАТ) не превышала 34–38 % [4, 5]. Улучшение результатов лечения данной подгруппы пациентов является актуальной задачей в детской онкологии. В настоящее время стандартом лечения больных НБ группы высокого риска явля-

ется интенсивная индукционная полихимиотерапия (ПХТ), локальный контроль, включающий хирургическое удаление первичной опухоли и у части пациентов локальную лучевую терапию (ЛТ), высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и постконсолидационную терапию с применением дифференцировочного агента 13-цис-Ретиноевой кислоты (13-цис-РК) и анти-GD2-направленных мАТ [1, 6].

Ответ на индукционный этап лечения является важным прогностическим фактором, подтвердившим свое значение в международных и российских исследованиях [7–10].

Для пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум частичного ответа (ЧО) на индукционную ПХТ, в настоящее время стандартом лечения в крупных международных исследованиях в Северной Америке и Европе является добавление ИТ с применением анти-GD2 мАТ (динутуксимаб и динутуксимаб бета) в комбинации или без с цитокинами и 13-цис-РК [6, 11–13]. Следует отметить, что для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию, под которым понимают ответ хуже, чем ЧО, мАТ не рекомендуются к использованию и для них рассматривается вопрос включения в клинические исследования [6].

Таким образом, оптимизация постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, не достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию, является чрезвычайно актуальной задачей.

Комбинация 13-цис-РК с цитотоксическими химиопрепаратами, активными в отношении НБ, с теоретических позиций могла бы улучшить результаты лечения.

Метаанализ клинических исследований, направленных на оценку эффективности препаратов 2-й линии терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, свидетельствует о высокой сравнительной активности монотерапии темозоломидом при приемлемом профиле токсичности по сравнению с другими комбинированными схемами лечения [14]. Принимая во внимание, что лечение в данном исследовании будет проводиться у реципиентов после ауто-ТГСК, приемлемый профиль как гематологической, так и органной токсичности является чрезвычайно важным.

Комбинация темозоломида и 13-цис-РК исследовалась у пациентов взрослого возраста с опухолями головного мозга, при этом были продемонстрированы приемлемый профиль токсичности, характерный для каждого из препаратов, и отсутствие синергичной токсичности [15, 16].

Таким образом, оптимизация постконсолидационного этапа лечения, основанная на комбинации темозоломида и 13-цис-РК, представляется перспективной терапевтической опцией для улучшения

результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, имеющих неудовлетворительный ответ на индукционный этап.

Материалы и методы

Нами было проведено многоцентровое проспективное исследование применения темозоломида в комбинации с 13-цис-РК в составе постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших неудовлетворительного ответа на индукционную терапию в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004, получавших указанную терапию за период с января 2020 г. по январь 2022 г. [17]. Исследование было рассмотрено и одобрено на заседаниях экспертного совета по онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и независимого этического комитета.

В клиническое исследование были включены 14 пациентов, соответствующих критериям включения: возраст на момент начала лечения от 0 до 18 лет, установленный диагноз НБ/ганглионейробластомы (ГНБ) группы высокого риска в рамках протокола GPOH NB-2004 и неудовлетворительный ответ после 6 курсов индукционной терапии. Неудовлетворительным считались следующие виды ответа: ЧО (за счет сохранения отдаленных метастазов), смешанный ответ (СО) или стабилизация заболевания (СЗ) согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [17, 18]. Оценка ответа на индукционный этап лечения проводилась после завершения стандартной или интенсифицированной индукции.

Дизайн клинического исследования предусматривал проведение постконсолидационной терапии темозоломидом в комбинации с 13-цис-РК у группы пациентов с неудовлетворительным ответом после завершения индукционной терапии вне зависимости от состава индукционной и консолидационной терапии.

Пациенты получали 9 курсов 13-цис-РК в стандартной дозировке 160 мг/м²/сут в 2–3 приема *per os* в течение 14 дней с 14-дневным перерывом (6 циклов, затем 3-месячный перерыв, затем еще 3 цикла). В случае проведения дистанционной ЛТ лечение 13-цис-РК прерывалось и возобновлялось через 1 нед после окончания ЛТ.

Терапия темозоломидом проводилась в дозировке 150 мг/м²/сут *per os* (допускалось внутривенное введение препарата) в течение 5 дней и начиналась на 29-й день 1-го цикла 13-цис-РК. Очередной курс 13-цис-РК начинался на 6-е сутки приема темозоломида. В течение 3-месячного перерыва между курсами приема 13-цис-РК (6-й и 7-й курсы), продолжался прием темозоломида в течение 5 дней (курсы повторялись каждые 28 дней). Схема терапии представлена на рис. 1.

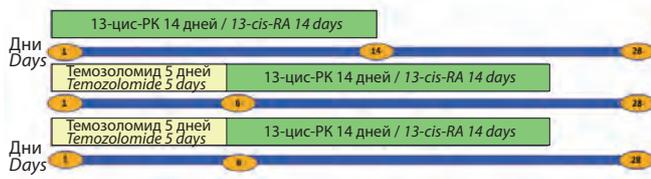


Рис. 1. Схема постконсолидационной терапии

Fig. 1. Postconsolidation treatment regimen

Протоколом предусматривалась возможность модификации доз темозоломида при плохой переносимости препарата. В случае развития гематологической токсичности в виде нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени, задержки начала очередного курса терапии, обусловленной отсутствием восстановления гематологических показателей, рекомендовалось редуцировать дозу темозоломида в следующем курсе на 20 % – со 150 до 120 мг/м²/сут и далее при сохраняющейся гематологической токсичности – до 100 мг/м²/сут. В случае сохранения токсичности, несмотря на редукцию дозы темозоломида, были рекомендованы полная отмена препарата и продолжение терапии 13-цис-РК в виде монотерапии. При развитии токсичности, обусловленной применением 13-цис-РК, редукция дозы темозоломида не требовалась.

Оценка переносимости и токсичности терапии

Анализ переносимости и токсичности терапии осуществлялся на основании общих критериев для оценки нежелательных явлений СТСАЕ 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0). Проведены оценка выполнимости предложенной комбинации темозоломида и 13-цис-РК, анализ причин отмены приема темозоломида.

Оценка эффективности терапии

Оценка ответа на терапевтические элементы протокола проводилась в соответствии с международными критериями оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [18]. Оценка ответа осуществлялась на основании полного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости, оценку концентрации опухолевых маркеров (нейронспецифическая енолаза, лактатдегидрогеназа, ферритин), цитологическое исследование костного мозга (КМ) из 4 точек и морфологическое исследование трепанобиоптатов КМ из 2 точек (для пациентов старше 12 месяцев), а также радионуклидные методы исследования: скинтиграфия с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МЙБГ) и/или позитронно-эмиссионная томография/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

Критерием неэффективности терапии являлось прогрессирование заболевания (ПЗ) на фоне лечения, определяемое как появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; появление опухолевых клеток в ранее не пораженном КМ.

Анализ данных проводился на 01.05.2024.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

В исследование были включены 14 пациентов с НБ группы высокого риска с медианой возраста на момент постановки диагноза 62 (разброс – 9–173) мес. Соотношение по полу мальчики:девочки составило 6:1. Тринадцать пациентов были с впервые установленным диагнозом НБ с 4-й стадией заболевания по International Neuroblastoma Staging System (INSS) и M-стадией по International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) и 1 больной с изначально локальной стадией НБ группы низкого риска, развивший впоследствии комбинированный рецидив: локально с распространением на корень правого легкого и метастатическим поражением подмышечных и наддиафрагмальных лимфатических узлов (ЛУ), междолевой и костальной плевры справа с инфильтрацией грудной стенки, мягких тканей межреберных промежутков, костей скелета (левая височная кость, верхняя треть правой бедренной кости, нижняя треть левой бедренной кости). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

У 9/14 (64 %) пациентов диагноз был установлен на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли, у 5/14 (36 %) – на основании гистологического исследования метастатического очага. Первичная локализация опухоли в 11/14 (79 %) случаях была представлена поражением надпочечника или забрюшинного пространства, в 2/14 (14 %) – задним средостением, в 1/14 (7 %) наблюдении было верифицировано первичное поражение тимуса (у пациента, включенного в исследование с рецидивом заболевания). Среди гистологических вариантов преобладала низкодифференцированная НБ ($n = 5/14$; 36 %), в 2/14 (14 %) случаях имела место смешанная ГНБ. Среди компартов метастатического распространения превалировало поражение КМ и костей скелета, которое отмечено у 12/14 (86 %) пациентов, реже встречалось поражение отдаленных ЛУ ($n = 3/14$; 21 %), у 2/14 (14 %) больных верифицировано поражение печени и у 1/14 (7 %) – поражение мозговых оболочек. Исследование цитогенетического профиля опухоли продемонстрировало наличие амплификации гена *MYCN* у 1/14 (7 %) больного. Делеция локуса 1p была установлена у 2/14 (14 %) пациентов, делеция локуса 11q – у 3/14 (21 %).

Так как больной с рецидивом НБ в 1-й линии получал только хирургическое лечение, а в дальнейшем при развитии неблагоприятного события – терапию для группы высокого риска, он был включен в общий анализ объема терапии наравне со всеми пациентами.

Характеризуя предшествующие консолидации этапы терапии, 9/14 (64 %) пациентов получили стандартную индукционную терапию, 4/14 (29 %) – интенсифицированную (иринотекан и темозоломид) за счет неблагоприятного ответа на первые 6 курсов ПХТ. У 1/14 (7 %) больного после 4-го курса стандартной индукционной терапии было констатировано

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (начало)

Table 1. Characteristics of the patients included in study (beginning)

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, абс. число (%) <i>Patients, abs. number (%)</i>
Возраст (месяцы) на момент постановки НБ <i>Age (months) at the time of diagnosis of NB</i>	61,5 (9–173)
Первичные пациенты <i>Newly diagnosed patients</i>	13 (93)
Рецидив* <i>Relapse*</i>	1 (7)
Пол <i>Gender</i>	
мальчики <i>male</i>	12 (86)
девочки <i>female</i>	2 (14)
Гистологический вариант** <i>Histological variant**</i>	
низкодифференцированная НБ <i>poorly differentiated NB</i>	5 (36)
недифференцированная НБ <i>undifferentiated NB</i>	1 (7)
дифференцированная <i>differentiated NB</i>	1 (7)
смешанная ГНБ <i>GNB intermixed</i>	2 (14)
Стадия по INSS <i>INSS stage</i>	
1-я	1 (7)
2-я	0
3-я	0
4-я	13 (93)
4S	0
Стадия по INRGSS <i>INRGSS stage</i>	
L1	1 (7)
L2	0
M	13 (93)
MS	0
Локализация первичной опухоли <i>Primary tumor site</i>	
надпочечник/забрюшинно <i>adrenal gland/retroperitoneal</i>	11 (79)
заднее средостение <i>posterior mediastinum</i>	2 (14)
шея/малый таз <i>neck/pelvis</i>	0
другие (тимус) <i>other (thymus)</i>	1 (7)
Локализация метастазов <i>Site of metastasis</i>	
КМ <i>bone marrow</i>	12 (86)
кости скелета <i>bones</i>	13 (93)
отдаленные ЛУ <i>distant lymph nodes</i>	3 (21)
печень <i>liver</i>	2 (14)
другие (мозговые оболочки) <i>other (meninges)</i>	1 (7)
нет <i>no</i>	1 (7)
Статус гена MYCN <i>MYCN gene status</i>	
амплификация <i>amplified</i>	1 (7)
отсутствие амплификации/gain <i>non-amplified/gain</i>	13 (93)

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (окончание)

Table 1. Characteristics of the patients included in study (end)

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, абс. число (%) <i>Patients, abs. number (%)</i>
Статус 1p <i>1p status</i>	
делеция/дисбаланс <i>deletion/disbalance</i>	2 (14)
нет <i>no</i>	12 (86)
Статус 11q <i>11q status</i>	
делеция/дисбаланс <i>deletion/disbalance</i>	3 (21)
нет <i>no</i>	11 (79)

Примечание. * – для пациента с рецидивом НБ представлена первичная характеристика заболевания; ** – для пациентов с гистологическим исследованием ткани первичной опухоли.

Note. * – for a patient with recurrent NB, the primary characteristics of the disease are presented; ** – for patients with histological examination of primary tumor tissue.

метастатическое ПЗ с поражением костей скелета, в связи с чем пациент получил 6 курсов противорецидивной терапии (иринотекан и темозоломид) с достижением СЗ и в дальнейшем продолжил программную терапию. Среди больных, получавших стандартную индукционную терапию, у 6/9 пациентов ответ был определен как ЧО и у 3/9 как СО. В свою очередь, 3/4 пациента, получавших интенсифицированную индукцию, достигли СО и 1/4 – СЗ (после завершения всей индукционной химиотерапии). Всем больным на этапе консолидации были проведены ВДХТ и ауто-ТГСК. Также 5/14 (36 %) пациентов получили терапию ¹³¹I-МЙБГ, 10/14 (71 %) – ЛТ (7/10 больным проведено облучение первичной опухоли и 3/7 – облучение только метастатических очагов в костях скелета). Характеристика объема терапии представлена в табл. 2.

Оценка выполнимости, переносимости и ответа на постконсолидационный этап терапии

Всего было проведено 134 цикла темозоломида. Предложенный режим комбинированной постконсолидационной терапии (12 курсов темозоломида и 9 курсов 13-цис-РК) завершили 10/14 (71 %) пациентов. Были исключены из исследования 4/14 (28 %) больных: 2/4 (50 %) – в связи с отказом родителей от терапии по собственной инициативе и 2/4 (50 %) – в связи с ПЗ (после 2-го и 8-го курсов постконсолидационной терапии).

Полностью завершили предложенный режим постконсолидационной терапии (13-цис-РК и темозоломид) без добавления других препаратов 4/10 пациента, включенных в исследование. На момент проведения анализа данных 3/4 (75 %) больных живы с достижением ПО у 2/4 (50 %) и ЧО у 1/4 (25 %), 1/4 (25 %) пациент погиб от причин, не связанных с основным заболеванием.

Таблица 2. Характеристика объема проведенной терапии

Table 2. Characteristics of therapy

Этап терапии Therapy stage	Пациенты, абс. число (%) Patients, abs. number (%)
Индукционная терапия Induction therapy	
стандартная терапия standard therapy	9 (64)
интенсифицированная терапия intensified therapy	4 (29)
другая other	1 (7)
ВДХТ и ауто-ТГСК High-dose chemotherapy and HSCT	
да yes	14 (100)
нет no	0
Ответ после завершения индукционной ПХТ* Response to the induction therapy*	
ЧО PR	6 (43)
СО MR	6 (43)
СЗ SD	2 (14)
¹³¹ I-МЙБГ-терапия ¹³¹ I-MIBG-therapy	
да yes	5 (36)
нет no	9 (64)
ЛТ Radiation therapy	
да yes	10 (71)
нет no	4 (29)

Примечание. * – у 1 пациента после 4-го курса стандартной индукционной терапии было констатировано метастатическое ПЗ, проведены 6 курсов по схеме иринотекан и темозоломид с достижением СЗ, в дальнейшем больной продолжил терапию (этап консолидации и постконсолидации).

Note. * – in one patient, after 4 courses of standard induction therapy, metastatic progression of the disease was detected; 6 courses of irinotecan and temozolomide were administered with achievement of SD, the patient subsequently continued therapy (consolidation and post-consolidation stages). PR – partial response; SD – stable disease; PD – progressive disease.

Шесть из 10 пациентов получили все 12 курсов темозоломида в комбинации с ИТ мАТ и молекулярно-направленной терапией (1/6 (17 %) – ch14.18/СНО (динутуксимаб бета), 4/6 (66 %) – hu3F8 (накситамаб), 1/6 (17 %) – hu3F8 (накситамаб) и ингибитор ALK (церитиниб). На момент проведения анализа данных все пациенты живы с ПО у 1/6, ЧО у 4/6 и СО у 1/6. Один из этих больных жив после констатации ПЗ и в настоящее время получает противорецидивную терапию.

У 3/14 (21 %) пациентов наблюдались проявления гематологической токсичности, потребовавшие редукции дозы темозоломида и увеличения интервала между курсами. У 1/3 больного отмечалась тромбоцитопения на 2–5-м курсах и у 2/3 пациентов – нейтропения II–III степени (у 1 на 5-м курсе и у другого на 2-м, 6-м курсах).

В течение всех оцениваемых курсов не было зарегистрировано никаких неожиданных серьезных ток-

сических явлений, в том числе летальных исходов. В профиле негематологической токсичности не было отмечено ни одного события, существенно влиявшего на проводимую терапию.

В целом терапию 1-й линии завершили 11/14 (79 %) пациентов (ПО – 2/11, ЧО – 7/11, СО – 1/11, ПЗ – 1/11), 3/14 (21 %) больных не завершили ее по причине ПЗ.

В настоящее время живы 11/14 (79 %) пациентов (3/11 – после развития ПЗ/рецидива заболевания и 8/11 – без развития неблагоприятных событий), 2/14 (14 %) больных погибли от ПЗ, 1/14 (7 %) – от причин, не связанных с опухолью. Медиана наблюдения за всеми больными от момента постановки диагноза составила 39,3 (разброс – 12,5–62,5) мес, за выжившими – 42,5 (разброс – 24,4–62,5) мес.

Общая схема терапии пациентов и ответа на проведенное лечение представлена на рис. 2.

Обсуждение результатов

Анализ неблагоприятных событий у пациентов с НБ группы высокого риска свидетельствует о том, что большинство рецидивов/ПЗ развиваются в ранние сроки от момента проведения ВДХТ и ауто-ТГСК и, как правило, у пациентов с сохранением отдаленных метастазов после завершения этапа индукционной терапии [19, 20], что подчеркивает, с одной стороны, важность достижения хорошего ответа на индукционный этап лечения, с другой – необходимость оптимизации постконсолидационной терапии для больных с сохранением метастатических очагов после завершения индукционного этапа.

Постконсолидационная терапия для пациентов с НБ группы высокого риска рассматривается как элемент мультимодального лечения, направленный на эрадикацию минимальной остаточной болезни, сохраняющейся после проведения интенсивных этапов индукционной ПХТ, ВДХТ и ауто-ТГСК. 13-цис-РК явилась первым препаратом, который начал использоваться в качестве постконсолидационной терапии и прочно вошел в клиническую практику на современном этапе [21]. Положительное влияние применения 13-цис-РК на показатели ОВ и БСВ пациентов с НБ группы высокого риска было продемонстрировано в рандомизированном проспективном исследовании Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) [22]. Несмотря на то, что последующий анализ инициальной когорты больных поднял вопрос о роли 13-цис-РК в лечении данной группы пациентов [21], все современные протоколы, включая североамериканские и европейские, рекомендуют ее применение [6, 23].

13-цис-РК также использовалась в качестве дифференцировочного агента у пациентов с НБ группы высокого риска в протоколе GPOH NB2004, модифицированная версия которого рекомендована к применению ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Стандартный режим введения препарата

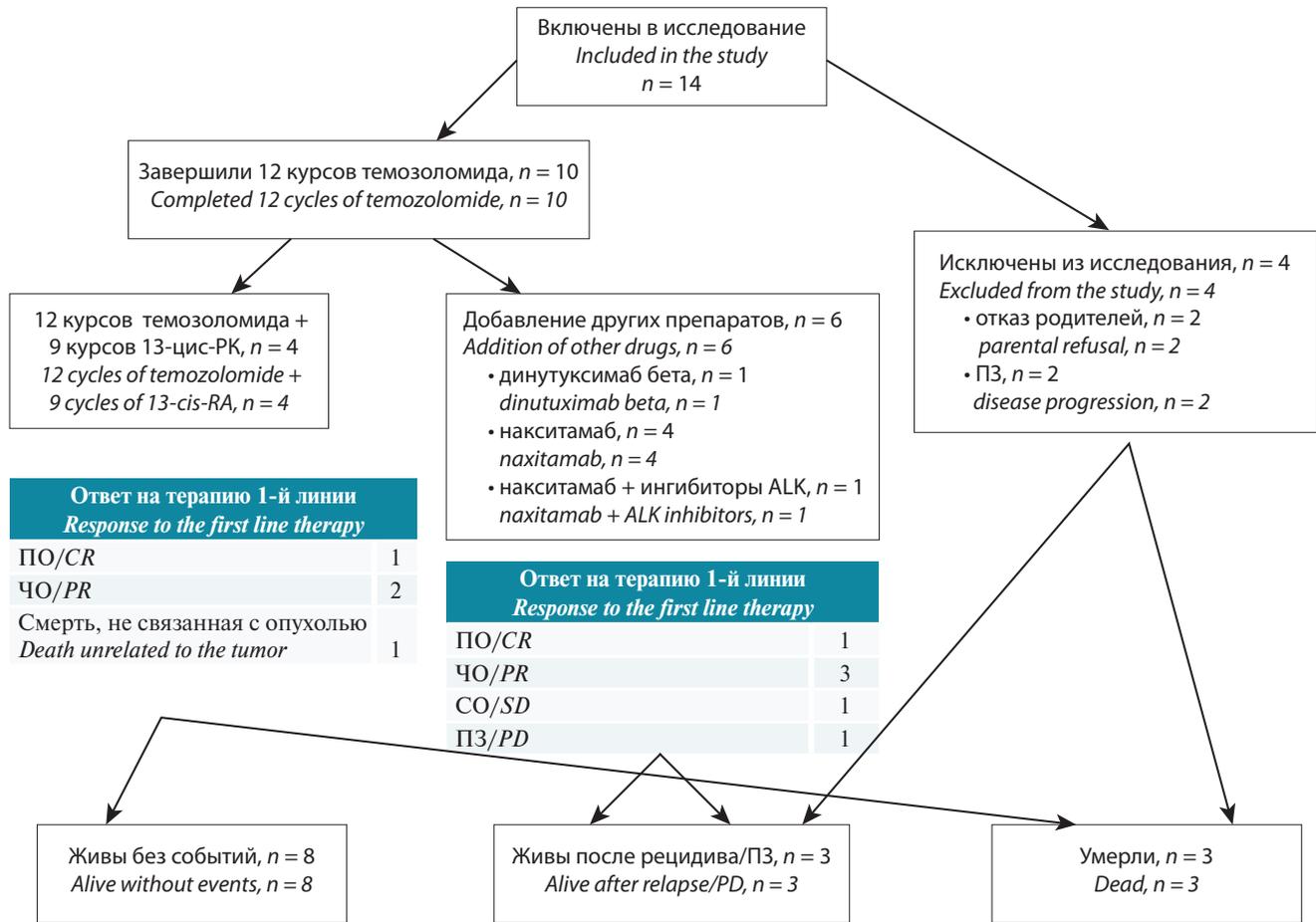


Рис. 2. Общая схема лечения пациентов, включенных в исследование, и ответ после завершения терапии 1-й линии

Fig. 2. General treatment regimen for patients included in the study and response after completion of 1st line therapy

в рамках модифицированного протокола GPOH NB-2004 включает 9 курсов терапии длительностью 14 дней каждый в дозе 160 мг/м²/сут [24].

Основной целью настоящего исследования являлось улучшение результатов терапии в группе пациентов, не достигших полной санации метастатических очагов после завершения индукционного этапа лечения. На момент разработки и инициации данного исследования анти-GD2 МАТ в качестве элемента постконсолидационной терапии рекомендовались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева только пациентам, достигшим ПО и очень хорошего частичного ответа (ОХЧО). Таким образом, внедрение интенсифицированной постконсолидационной терапии путем добавления цитостатического препарата темозоломида к 13-цис-РК позволяло предложить альтернативные варианты лечения наименее прогностически благоприятной группе пациентов.

Темозоломид является цитотоксическим препаратом алкилирующего действия, имеющим имидазотетразиновою структуру. В системном кровотоке при физиологическом значении pH подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения — монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь

алкилированием гуанина в положении O⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, запускают механизм aberrантного восстановления метилового остатка.

Исследованиями I фазы была определена максимальная переносимая доза препарата, которая составила 200 мг/м²/сут при приеме в течение 5 дней, интервал между курсами 28 дней [25, 26].

Активность темозоломида у пациентов с НБ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, продемонстрирована целым рядом клинических исследований [27–29]. Наиболее значимым в контексте постконсолидационной терапии является исследование темозоломида у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами НБ. Исследование II фазы, проведенное во Франции и Великобритании на группе из 25 пациентов, показало, что частота ответов (ПО, ОХЧО и ЧО) составила 20 % при медиане длительности ответа в 6 мес, а с учетом больных, у которых достигнут СО и зафиксировано клиническое улучшение, частота ответов оценивалась в 40 % [27]. Основной профиль токсичности включал тромбоцитопению III–IV степени, отмеченную в 16 % циклов, при этом значимой органной токсичности не наблюдалось. Темозоломид использовался

в максимально переносимой дозе (200 мг/м²/сут в течение 5 дней). Следует отметить, что гематологическая токсичность потребовала задержки начала очередного курса химиотерапии и редукции доз препарата в 24 % и 21 % случаев соответственно [27].

Для настоящего исследования была выбрана меньшая доза темозоломида, учитывая тот факт, что лечение осуществлялось у реципиентов ауто-ТГСК. Описанные нами пациенты получали темозоломид в дозировке 150 мг/м²/сут, при этом значимая гематологическая токсичность была отмечена у 3 (21 %) больных, что сопоставимо с международными данными. Следует подчеркнуть, что дополнительной органной токсичности, которая потребовала бы отмены препарата, ни у одного пациента отмечено не было. В целом улучшение ответа на интенсифицированный режим постконсолидационной терапии было достигнуто у 8/14 (57 %) больных. При этом пациенты, которые строго выдержали предложенный протокол, в большинстве случаев достигли хорошего ответа и в настоящее время находятся в ремиссии с медианой наблюдения 53,8 мес.

Большая часть больных, включенных в исследование, как уже было сказано выше, дополнительно к предложенному режиму, получали ИТ анти-GD2 МАТ по желанию родителей или по решению врачей в связи с доступностью в Российской Федерации накситамаба в рамках спецпрограммы. При этом данная комбинация терапевтических агентов не сопровождалась усилением токсичности и привела к улучшению ответа у 67 % больных, что позволяет рассматривать данную концепцию, а именно, комбинацию химиопрепаратов, ИТ и дифференцировочного агента, как возможный подход у больных с плохим ответом на индукционный этап терапии.

В настоящее время большинство исследований по лечению пациентов с НБ группы высокого риска сосредоточены на поиске оптимального режима индукционной терапии, в том числе с добавлением МАТ, вопросах интенсификации данного режима при неудовлетворительном ответе на стандартную индукционную терапию, возможной интенсификации этапа консолидации в виде проведения тандемной ТГСК, при этом только одно исследование направлено на оценку интенсификации постконсолидационной терапии. С 2020 г. COG проводит исследование II фазы (NCT04385277) для пациентов с НБ группы высокого риска по применению комбинации динутуксимаба с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, 5 курсов химиотерапии по схеме иринотекан/темозоломид и 6 курсов

13-цис-РК. Предварительные данные этого исследования были представлены в 2024 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Из 40 включенных в исследование пациентов 87,5 % завершили все 5 курсов постконсолидационной химиоиммунотерапии. Однолетние БСВ и ОВ составили $90,0 \pm 5,0$ % и $97,5 \pm 2,7$ % соответственно, с медианой наблюдения 1,2 года. Токсичность выше III степени была отмечена в небольшом проценте случаев и в основном представлена инфекционными эпизодами. Таким образом, авторы продемонстрировали удовлетворительную переносимость предложенной комбинированной постконсолидационной терапии у первичных пациентов с НБ, получивших индукционную терапию и тандемную ТГСК. Исследование данного режима будет продолжено на большей популяции больных [30].

Предложенный нами режим интенсифицированной постконсолидационной терапии не только продемонстрировал свою безопасность, выполнимость и улучшение ответа у ряда больных, но и может лечь в основу разработки новых подходов к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию.

Недостатком данной работы явилась невозможность строгого выполнения терапевтического протокола (он был полностью выполнен только у 29 % больных) ввиду большей доступности ИТ в настоящее время, в том числе при улучшении ответа у ряда пациентов на фоне проведения постконсолидационной терапии. Однако выполнимость предложенной программы лечения и улучшение ответа у пациентов с НБ на фоне проведения интенсифицированного этапа постконсолидационной терапии внушают осторожный оптимизм.

Заключение

Пациенты с НБ группы высокого риска характеризуются неблагоприятным прогнозом, при этом наименее благоприятную прогностическую подгруппу представляют больные с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии. Интенсификация постконсолидационного этапа лечения на основе комбинации иммунотерапевтических агентов и химиопрепаратов для пациентов с плохим метастатическим ответом на индукционный этап лечения может улучшить прогноз у ряда больных. Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на выбор оптимального режима постконсолидационной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. (eds.). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M., Imeson J., de Kraker J., Jones D.R. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(4):348–57. doi: 10.1002/pbc.20219.
- Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., Le Teuff G., Coze C., Plantaz D., Sirvent N., Bouzy J., Chastagner P., Hartmann O. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):977–81. doi: 10.1002/pbc.24713.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D., Cohn S.L. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):141–56. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yadgarov M.Ya. The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(2):141–56. (In Russ.)].
- Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Казакова А.Н., Земцова Л.В., Друй А.Е., Ядгаров М.Я., Терещенко Г.В., Щербак А.П., Ликарь Ю.Н., Сухов М.Н., Грачев Н.С., Ахаладзе Д.Г., Масчан М.А., Нечеснюк А.В., Пшонкин А.В., Курникова Е.Е., Skorobogatova E.V., Хачатрян Л.А., Фомин Д.К., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(2):65–91. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91. [Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Teleshova M.V., Kononov D.M., Roshchin V.Yu., Kazakova A.N., Zemtsova L.V., Druy A.E., Yadgarov M.Ya., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Sukhov M.N., Grachev N.S., Akhaladze D.G., Maschan M.A., Nechesnyuk A.V., Pshonkin A.V., Kurnikova E.E., Skorobogatova E.V., Khachatryan L.A., Fomin D.K., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(2):65–91. (In Russ.)].
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(2):129–40. (In Russ.)].
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reifsfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., Hank J.A., Batova A., London W.B., Tenney S.C., Smith M., Shulkin B.L., Parisi M., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Park J.R., Sondel P.M. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2179–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909.
- Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr.* 2017;229(3):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
- Morgenstern D.A., Barone G., Moreno L., Anderson J., Brock P., Elliott M., Gaze M., Gray J., Makin G., Squire R., Twedde D., Ramanujachar R., Wheeler K., Pearson A.D.J. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. *Children's cancer and leukaemia group (CCLG). Neuroblastoma special interest group, 2015.* [Electronic resource]: https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Relapsed_Progressive_High_Risk_Neuroblastoma_Guidelines_March_2015_FINAL.pdf. (appeal date 01.07.2024).
- Jaecle K.A., Hess K.R., Yung W.K., Greenberg H., Fine H., Schiff D., Pollack I.F., Kuhn J., Fink K., Mehta M., Cloughesy T., Nicholas M.K., Chang S., Prados M.; North American Brain Tumor Consortium. Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2305–11. doi: 10.1200/JCO.2003.12.097.
- Butowski N., Prados M.D., Lamborn K.R., Larson D.A., Sneed P.K., Wara W.M., Malec M., Rabbitt J., Page M., Chang S.M. A phase II study of concurrent temozolomide and cis-retinoic acid with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1454–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.023.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Krug B., Leuschner I., Schmidt M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does

- not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
18. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
 19. Matthay K.K., Atkinson J.B., Stram D.O., Selch M., Reynolds C.P., Seeger R.C. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2226–33. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2226.
 20. Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 62 с. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2017. 62 p. (In Russ.)].
 21. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1862–3.
 22. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R.B., Reynolds C.P. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1165–73. doi: 10.1056/NEJM199910143411601.
 23. Kohler J.A., Imeson J., Ellershaw C., Lie S.O. A randomized trial of 13-cis-retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer.* 2000;83(9):1124–7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1425.
 24. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator). [Electronic resource]: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e206421/download38297/NB_2004_HR_3-Versandversion_ger.pdf. (appeal date 01.07.2024).
 25. Nicholson H.S., Krailo M., Ames M.M., Seibel N.L., Reid J.M., Liu-Mares W., Vezina L.G., Ettinger A.G., Reaman G.H. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):3037–43. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3037.
 26. Estlin E.J., Lashford L., Ablett S., Price L., Gowing R., Gholkar A., Kohler J., Lewis I.J., Morland B., Pinkerton C.R., Stevens M.C., Mott M., Stevens R., Newell D.R., Walker D., Dicks-Mireaux C., McDowell H., Reidenberg P., Statkevich P., Marco A., Batra V., Dugan M., Pearson A.D. Phase I study of temozolomide in pediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 1998;78(5):652–61. doi: 10.1038/bjc.1998.555.
 27. Rubie H., Chisholm J., Defachelles A.S., Morland B., Munzer C., Valteau-Couanet D., Mosseri V., Bergeron C., Weston C., Coze C., Auvrignon A., Djafari L., Hobson R., Baunin C., Dickinson F., Brisse H., McHugh K., Biassoni L., Giammarile F., Vassal G; Société Française des Cancers de l'Enfant; United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5259–64. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1572.
 28. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
 29. Di Giannatale A., Dias-Gastellier N., Devos A., Mc Hugh K., Boubaker A., Courbon F., Verschuur A., Ducassou S., Malekzadeh K., Casanova M., Amoroso L., Chastagner P., Zwaan C.M., Munzer C., Aerts I., Landman-Parker J., Riccardi R., Le Deley M.C., Geoerger B., Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):170–7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.012.
 30. Desai A.V., Naranjo A., LaBarre B., Goldsmith K.C., Granger M.P., States L., Green S., Trunzo M., Fitzgerald W., DuBois S.G., Bagatell R., Park J.R., Marachelian A. A pilot study of post-consolidation chemoimmunotherapy for high-risk neuroblastoma (ANBL19P1): A report from the Children's Oncology Group. Meeting Abstract: 2024 ASCO Annual Meeting Pediatric Oncology May 29, 2024. *J Clin Oncol.* 2024;42(16)suppl. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.10004.

Статья поступила в редакцию: 23.07.2024. Принята в печать: 10.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 23.07.2024. Accepted for publication: 10.08.2024.