

Применение лучевой терапии на метастатические очаги у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в терапии первой линии

Т.В. Шаманская, Ю.М. Воеводина, А.Ю. Усычкина, Ю.Н. Ликарь, Ч. Кайлаш, М.М. Дунайкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк

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

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

Актуальность. Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) является одним из компонентов мультимодального лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска и в комбинации с хирургическим лечением служит обязательным элементом локального контроля над первичной опухолью. При этом применение ЛТ на метастатические очаги, персистирующие после завершения этапа индукционной терапии, не является стандартом протокольного лечения у первичных пациентов с НБ группы высокого риска. Облучение метастатических очагов в терапии НБ первой линии и вклад ЛТ в улучшение отдаленной выживаемости и снижение частоты рецидивов продолжают изучаться.

Цель исследования — изучить подходы к проведению ЛТ на единичные метастатические очаги, сохраняющиеся после завершения этапа индукционного лечения, у пациентов с НБ группы высокого риска в рамках этапа консолидации при проведении терапии первой линии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 11 пациентов с НБ группы высокого риска, которым в рамках терапии первой линии была проведена ЛТ на метастатические очаги в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.2012 по 12.2023. Больные получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-NB2004. Показанием для проведения ЛТ считалось сохранение единичного метастатического очага, выявляемого по данным скинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином или компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии после завершения этапа индукционной химиотерапии (ХТ).

Результаты. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза НБ составила 31,9 мес (разброс 9,4–128,6 мес). У всех детей изначально установлена 4-я стадия заболевания (1 пациент был с метастатической формой НБ при локализации очага в орбите без выявления первичной опухоли). Амплификация гена MYCN выявлена в 4/11 (36 %) случаях. Индукционная терапия была завершена с достижением частичного ответа у 10/11 (91 %) больных. Во всех случаях облучался только 1 метастатический очаг. Двум пациентам было проведено облучение и первичной опухоли, и метастатического очага.

Десяти пациентам проводилась ЛТ на очаги, локализованные в костях скелета, одному — на отдаленный лимфатический узел. Для облучения большинства метастатических очагов (64 %) использовался режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до достижения суммарной очаговой дозы 21 Гр. Медиана длительности наблюдения составила 40 мес (разброс 13–97 мес). Рецидив в поле облучения метастатического очага развился только у одного больного. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 54 % и 80 % соответственно.

Выводы. ЛТ в лечении НБ группы высокого риска может являться эффективным методом локального контроля при олигометастатическом заболевании или при сохранении единичных метастатических очагов после завершения этапа индукционной ХТ. Необходимы дополнительные крупные исследования для подтверждения роли ЛТ в улучшении выживаемости при облучении метастатических очагов.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, лучевая терапия, метастазы

Для цитирования: Шаманская Т.В., Воеводина Ю.М., Усычкина А.Ю., Ликарь Ю.Н., Кайлаш Ч., Дунайкин М.М., Качанов Д.Ю., Нечеснюк А.В. Применение лучевой терапии на метастатические очаги у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в терапии первой линии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):27–38.

Информация об авторах

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом 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>

Ю.М. Воеводина: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliya.voevodina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7107-3165>

А.Ю. Усычкина: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anastasia.usyckina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделом ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>, SPIN-код: 5044-5875

Ч. Кайлаш: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

М.М. Дунайкин: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maksim.dunaykin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

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

А.В. Нечеснюк: к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Вклад авторов

Т.В. Шаманская: инициация и научная идея статьи, разработка концепции и дизайна исследования, научное и клиническое руководство, сбор данных, оформление базы данных, написание текста рукописи

Ю.М. Воеводина: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, оформление базы данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы

А.Ю. Усычкина: ведение пациентов на этапе проведения терапии, анализ полученных данных

Ю.Н. Ликарь, Ч. Кайлаш, М.М. Дунайкин: консультирование иллюстративного материала по исследованиям с туморотропным радиофармпрепаратом, предоставление данных визуализации

Д.Ю. Качанов: инициация и научная идея статьи, научное редактирование статьи

А.В. Нечеснюк: инициация и научная идея статьи, научное и клиническое руководство, научное редактирование статьи

Radiation therapy to metastatic sites among patients with high-risk neuroblastoma in first-line therapy

T.V. Shamanskaya, Yu.M. Voevodina, A.Yu. Usyckina, Yu.N. Likar, Ch. Kailash, M.M. Dunaykin, D.Yu. Kachanov, A.V. Nechesnyuk

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Radiation therapy (RT) is one of the components of multimodal treatment among patients with high-risk neuroblastoma (NB), and in combination with surgical treatment is a mandatory element of local control of the primary tumor. At the same time, RT for metastatic sites persisting after completion of induction therapy is not a standard protocol treatment in primary patients with high-risk NB. The effect of RT on metastatic sites on improving long-term survival and reducing recurrence rates continues to be studied.

Aim to the study — to investigate approaches to RT for single metastatic foci persisting after induction therapy among patients with NB high-risk group as part of the consolidation phase of first-line therapy.

Materials and methods. The retrospective analysis included 11 patients with high-risk NB who underwent RT for metastatic foci as part of first-line therapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia from 01.2012 to 12.2023. Patients received therapy according to the modified protocol GPON-NB2004. The indication for RT was the persistence of a single metastatic site detected by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy or computed tomography/magnetic resonance imaging after completion of induction chemotherapy.

Results. The median age was 31.9 months (range 9.4–128.6 months). All patients were initially with stage 4 disease (one patient had metastatic focus in the orbit without detection of the primary tumor). MYCN gene amplification was detected in 4/11 (36 %) cases. 10/11 (91 %) patients achieved a partial response after induction therapy. In all cases, only one metastatic focus was irradiated. 2/11 patients received radiation to both the primary tumor and metastatic focus.

10/11 patients received RT to metastatic sites localized in skeletal bones, 1/11 — to a distant lymph node. Seven of 11 sites received 21 Gy in 14 fractions. The median follow-up was 40 months (range 13–97 months). Only 1 of 11 patients receiving metastatic site irradiation experienced relapse in an irradiated distant site 24 months later. The 3-year relapse-free survival and overall survival were 54 % and 80 % respectively.

Conclusions. RT may be an effective method of local control in oligometastatic disease and in case of persisted single metastatic foci after induction chemotherapy in the treatment of high-risk NB. Additional large studies are needed to confirm the role of RT in improving survival with irradiation of metastatic sites.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, radiation therapy, metastases

For citation: Shamanskaya T.V., Voevodina Yu.M., Usyckina A.Yu., Likar Yu.N., Kailash Ch., Dunaykin M.M., Kachanov D.Yu., Nechesnyuk A.V. Radiation therapy to metastatic sites among patients with high-risk neuroblastoma in first-line therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):27–38.

Information about the authors

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at 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>

Yu.M. Voevodina: Radiotherapist of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliya.voevodina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7107-3165>

A.Yu. Usyckina: Radiotherapist of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.usyckina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Nuclear Medicine Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yuri.Likar@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>, SPIN-code: 5044-5875

Ch. Kailash: Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

M.M. Dunaykin: Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maksim.dunaykin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

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

A.V. Nechesnyuk: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Authors' contributions

T.V. Shamanskaya: initiation and scientific idea of the article, development of the concept and design of the study, scientific and clinical guidance, data collection, maintaining documentation and database design, writing the text of the article

Yu.M. Voevodina: clinical data collection, maintaining documentation and database design, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article, preparation of a list of references

A. Yu. Usyckina: management of the patient at the treatment stage, data analysis

Yu. N. Likar, Ch. Kailash, M. M. Dunaykin: consulting on illustrative material for studies with tumor-tropic radiopharmaceuticals, providing visualization data

D. Yu. Kachanov: initiation and scientific idea of the article, scientific edition of the article

A. V. Nechesnyuk: initiation and scientific idea of the article, scientific and clinical guidance, scientific edition of the article

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) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста [1]. Более половины детей с НБ на момент постановки диагноза имеют многочисленные метастатические очаги, из которых подавляющее число пациентов относится к группе высокого риска. Несмотря на интенсивное лечение, включающее индукционную полихимиотерапию (ПХТ), хирургическое удаление первичной опухоли, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на область первичной опухоли, дифференцировочную и иммунотерапию, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) в группе высокого риска не превышают 50 % [2, 3].

В международных и отечественных исследованиях было продемонстрировано, что прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска в случае сохранения метаболически активных метастатических очагов после завершения этапа индукционного лечения хуже по сравнению с больными, достигшими полного (ПО) и очень хорошего частичного (ЧО) ответа [3–6]. Таким образом, достижение ПО со стороны метастатических очагов является приоритетной задачей в лечении этой подгруппы больных. В связи с высокой радиочувствительностью клеток НБ возникает вопрос о возможности более широкого применения ЛТ для достижения локального контроля не только над первичной опухолью, но и над метастатическими очагами, что может позволить в целом улучшить прогноз у пациентов группы высокого риска.

В то же время применение ЛТ на все очаги инициального метастатического распространения не рекомендовано в связи с риском развития побочных эффектов, в том числе вторичных злокачественных опухолей [7, 8]. Кроме того, в большинстве случаев облучение всех очагов, выявляемых на момент постановки диагноза, ограничено множественным характером поражения и ранним возрастом пациентов. Самой логичной и консервативной концепцией остается облучение оставшихся метаболически активных очагов, не элиминированных после завершения этапа индукционной ПХТ. Эффективность данной стратегии остается не до конца изученной, однако в мировой литературе существует ряд исследований, посвященных оценке роли ЛТ на область остаточного метастатического заболевания у первичных пациентов с НБ группы высокого риска [9–17].

Цель настоящего исследования — ретроспективный анализ результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, получивших ЛТ на сохранившиеся метастатические очаги после завершения индукционной фазы, в рамках терапии первой линии на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Материалы и методы

За период с 01.2012 по 12.2023 в исследовательской базе данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были зарегистрированы 320 пациентов с НБ группы высокого риска. В данное ретроспективное исследование включены 11 (3,4 %) пациентов, которые получили ЛТ на область метастазов при проведении терапии первой линии.

Инициальная оценка распространенности опухолевого процесса и постановка диагноза НБ проводились в соответствии с международными критериями [18]. Для оценки ответа на проводимую терапию применялись международные критерии оценки ответа на терапию при НБ (G.M. Brodeur, 1993), в которые были инкорпорированы данные диагностической сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) с применением полуколичественной балльной системы оценки ответа Curie Score [18, 19].

Стратификация в группу высокого риска и терапия выполнялись по модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) NB-2004 [20]. В рамках оригинального протокола GPOH-NB-2004 проведение ЛТ было рекомендовано только на область первичной опухоли, которая определялась как метаболически активное заболевание (определяемый остаточный компонент опухоли по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ)) после завершения этапа индукционной ПХТ.

В рамках данного исследования вопрос об облучении метастатических очагов рассматривался коллегиально при участии врачей-детских онкологов, лучевых терапевтов и врачей отделения радионуклидной диагностики и терапии. Показанием для проведения ЛТ служило наличие единичных метастатических очагов, определяемых в значимом объеме по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ)/

магнитно-резонансной томографии (МРТ), скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ после завершения этапа индукционной ПХТ. При определении показаний к ЛТ учитывались возраст пациентов, анатомическое расположение метастазов и возможные риски развития отдаленных побочных эффектов от ЛТ. Больным могло проводиться только облучение метастатического очага или параллельно облучалась первичная опухоль в случае накопления радиофармпрепарата (РФП) первичным очагом при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ/ПЭТ/КТ с ФДГ после завершения этапа индукционной ПХТ.

Оценку выживаемости больных проводили при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от момента постановки диагноза до возникновения рецидива/прогрессии основного заболевания. ОВ — от даты постановки диагноза до окончания исследования (01.2024) или смерти больного.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 11 больных с впервые установленным диагнозом НБ группы высокого риска. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 31,9 мес (разброс 9,4–128,6 мес). Соотношение по полу мальчики:девочки — 0,8:1. Первичная опухоль преимущественно локализовалась в области надпочечников (7/11). В одном случае мы наблюдали метастатическую форму заболевания с локализацией образования в области орбиты без выявления очага первичной опухоли. У всех пациентов была установлена 4-я стадия заболевания по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) с преимущественной локализацией метастазов в костях скелета и костном мозге (КМ). Неблагоприятные молекулярно-генетические изменения выявлены менее чем у половины больных.

Объем терапии первой линии

Все пациенты получали индукционную химиотерапию (ХТ) согласно протоколу GPOH-NB2004 (см. табл. 1). Девяти (82 %) больным проведена стандартная индукционная терапия, у 2/11 (18 %) пациентов индукционная терапия была интенсифицирована, учитывая плохой ответ на предшествующие 6 курсов ПХТ. Хирургическое лечение по удалению первичной опухоли было выполнено в 10/11 (91 %) случаях с одинаковым процентным распределением в зависимости от объема резекции. У пациента с изолированной метастатической формой заболевания была проведена биопсия образования, локализованного в орбите при постановке диагноза, и отсрочено выполнено удаление остаточной метастатической опухоли.

Ответ после завершения индукционной ПХТ (стандартной и интенсифицированной) в 10/11

(91 %) случаях трактовался как ЧО, в 1/10 (9 %) наблюдении был зарегистрирован СО. У 2 пациентов на момент завершения индукционного этапа лечения не отмечалось патологического накопления РФП при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ: один без выявленного первичного очага с инициальным поражением орбиты слева (ЧО), у второго больного сохранялся очаг в клиновидной кости значимым объемом (15 см³), но при отсутствии накопления РФП при проведении скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (ЧО). Трех (27 %) пациентам была проведена ^{131}I -МЙБГ-терапия. Практически всем больным в качестве этапа консолидации выполнены высокодозная ХТ и ауто-ТГСК (10/11, 91 %). Режим кондиционирования при высокодозной ХТ во всех случаях включал комбинацию треоосульфана и мелфалана (TreoMel). Одному больному не проводился этап ауто-ТГСК ввиду высокой токсичности предшествующей терапии.

На этапе постконсолидации все пациенты получили 9 курсов дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой, в 2/11 (18 %) случаях проведена иммунотерапия GD2-направленными моноклональными антителами (МАТ), в 4/11 (36 %) — интенсификация постконсолидационного этапа за счет добавления темозоломида [21].

Лучевая терапия

Всем пациентам, включенным в исследование, после завершения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК была проведена ЛТ на область метастатических очагов (табл. 2). Двум (18 %) больным ЛТ на область метастатических участков выполнялась одновременно с облучением первичной опухоли. Медиана возраста на момент проведения ЛТ составила 32 мес (разброс 16–138 мес), самому младшему ребенку было 16 месяцев. Ему выполнялось облучение единственного МЙБГ-позитивного очага, который определялся на момент завершения этапа индукционной терапии в области средней трети правой большеберцовой кости (суммарная очаговая доза (СОД) составила 21 Гр). В настоящее время пациент жив с достижением ПО. В 10/11 (91 %) случаях проведено облучение метастатических очагов, локализованных в костях (кости осевого скелета — 1/10, кости черепа — 4/10, кости добавочного скелета — 5/10), в 1/11 (9 %) — отдаленного ЛУ (надключичный слева).

Медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ составила 8 мес (разброс 7–10 мес). Анестезиологическое пособие при проведении ЛТ выполнялось у 7/11 (64 %) пациентов.

В 9/11 (82 %) случаях облучаемые метастатические очаги были МЙБГ-позитивными, у 2/11 (18 %) — не отмечалось накопления РФП: в одном случае это был пациент с метастатической формой НБ в области орбиты без первичного очага, во втором — сохранялся большой остаточный компонент после индукционного этапа ПХТ в области клиновидной кости по данным КТ/МРТ. Инициально метастатические очаги

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и объем терапии первой линии (начало)

Table 1. General characteristics of patients included in the study and the amount of first-line therapy (beginning)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%) Gender, n (%)	
женский female	5 (45)
мужской male	6 (55)
Возраст на момент постановки диагноза, мес The age at the time of diagnosis, months	
медиана median	31,9
интервал range	9,4–128,6
Локализация первичной опухоли, n (%) Localization of the primary tumor, n (%)	
надпочечник adrenal gland	7 (64)
забрюшинно внеоргано retroperitoneal	2 (18)
заднее средостение posterior mediastinum	1 (9)
без первичного очага without primary tumor	1 (9)
Статус гена MYCN, n (%) MYCN gene status, n (%)	
выявлена амплификация amplification detected	4 (36)
не выявлена амплификация no amplification detected	7 (64)
Статус 1p, n (%) Chromosome 1p status, n (%)	
делеция/дисбаланс deletion/imbalance	4 (36)
нет делеции/дисбаланса no deletion/imbalance	6 (55)
исследование не проводилось not studied	1 (9)
Статус 11q, n (%) Chromosome 11q status, n (%)	
делеция deletion	2 (18)
нет делеции no deletion	6 (55)
исследование не проводилось not studied	3 (27)
Стадия заболевания по INSS, n (%) INSS stage of the disease, n (%)	
4-я стадия stage 4	11 (100)
Количество метастатических компартментов, n Amount of metastatic compartments, n	
медиана median	2
разброс range	1–4
Локализация метастазов*, n (%) Topography of metastases*, n (%)	
КМ bone marrow	6 (55)
кости скелета bones of the skeleton	11 (100)
отдаленные лимфатические узлы (ЛУ) distant lymph nodes	2 (18)
печень liver	2 (18)
область орбиты orbit	2 (18)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, и объем терапии первой линии (окончание)

Table 1. General characteristics of patients included in the study and the amount of first-line therapy (end)

Параметр Parameter	Значение Value
Терапия по модифицированному протоколу GPOH-NB2004, n (%) Therapy according to the modified GPOH-NB2004 protocol, n (%)	
этап индукционной терапии induction therapy	
стандартная индукционная терапия standard induction therapy	9 (82)
интенсификация индукционной терапии intensification of induction therapy	2 (18)
Объем лучшей хирургической резекции первичной опухоли, n (%) The extent of the best surgical resection of primary tumor, n (%)	
макроскопически радикальная macroscopically radical	5 (45,5)
макроскопически остаточная macroscopically residual	5 (45,5)
не проводилась** not done**	1 (9)
Ответ на индукционную терапию, n (%) Response to induction therapy, n (%)	
ЧО partial response	10 (91)
смешанный ответ (CO) mixed response	1 (9)
Оценка ответа с использованием Curie Score при проведении скintiграфии с ¹²³ I-МИБГ (после завершения этапа индукционной терапии), баллы Response assessment with ¹²³ I-MIBG scintigraphy by Curie Score (after completion of induction therapy), scores	
медиана median	1
разброс range	0–2
Высокодозная ПХТ и ауто-ТГСК, n (%) High-dose chemotherapy and auto-HSCT, n (%)	
проведена conducted	10 (91)
не проведена not conducted	1 (9)
¹³¹ I-МИБГ-терапия, n (%) ¹³¹ I-MIBG therapy, n (%)	
проведена conducted	3 (27)
не проведена not conducted	8 (73)

Примечание. * – больные могли иметь более одного метастатического компартмента; ** – пациент с метастатической формой без выявления очага первичной опухоли.

Note. * – patients could have had more than one metastatic compartment; ** – patient had metastatic disease without detection of a primary tumor.

Таблица 2. Особенности проведения ЛТ на метастатические очаги у первичных пациентов с НБ группы высокого риска

Table 2. Characteristics of radiotherapy to metastatic foci among newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст на момент проведения ЛТ, мес Age at the time of RT, months	
медиана median	32
разброс range	16–138
Объем ЛТ, n (%) Volume of RT, n (%)	
только метастатический очаг metastatic focus only	9 (82)
метастатический очаг и первичная опухоль metastatic focus and primary tumor	2 (18)
Анатомические зоны, n (%) Anatomical sites, n (%)	
кости скелета bones of the skeleton	10 (91)
кости черепа skull bones	4 (36,5)
кости периферического скелета peripheral skeleton bone	4 (36,5)
осевой скелет axial skeleton	2 (18)
Отдаленные ЛУ, n (%) Distant lymph nodes, n (%)	1 (9)
Дозовый режим, n (%) Dose regimen, n (%)	
СОД – 21 Гр (разовая очаговая доза (РОД) – 1,5 Гр) total dose – 21 Gy (fraction dose – 1,5 Gy)	7 (64)
СОД – 36 Гр (РОД – 1,8 Гр) total dose – 36 Gy (fraction dose – 1,8 Gy)	2 (18)
симульный интегрированный буст (SIB) СОД 21SIB – 36 Гр и 21SIB – 40 Гр (1,5–1,8 Гр) simultaneous integrated boost (SIB) 21SIB – 36 Gy and 21SIB – 40 Gy (1,5–1,8 Gy)	2 (18)

имели размеры $45 \times 40 \times 40$ мм ($V = 37$ см³) в первом случае и $41 \times 45 \times 42$ мм ($V = 40$ см³) во 2-м. На фоне ПХТ очаги сократились до $33 \times 28 \times 37$ мм ($V = 17$ см³) и $31 \times 36 \times 26$ мм ($V = 15$ см³) соответственно. Пациент без выявленного первичного очага был радикально прооперирован после этапа индукционной ПХТ. Решение о проведении ЛТ в конкретном случае было принято в связи с наличием у этого больного единственного метастатического очага как проявления НБ и отказом от проведения высокодозной ХТ и ауто-ТГСК в связи с предшествующей тяжелой токсичностью лечения. У другого пациента на момент планирования и проведения ЛТ сохранялся очаг в клиновидной кости значимых размеров по данным КТ/МРТ без патологического накопления РФП при проведении скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ.

Также у 1 пациента на момент завершения индукционного этапа терапии при проведении контрольной скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ определялось 2 позитивных метастатических очага (в проекции 9-го

ребра и костей таза справа). При обсуждении данного случая на междисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ЛТ только на область МЙБГ-позитивного очага в 9-м ребре, так как накопление РФП в костях таза оценивалось как слабоинтенсивное, а при проведении МРТ визуализировалось мелкоочаговое диссеминированное поражение бедренных костей, костей таза, позвонков, без выявления четко очерченного крупного очага, что делало проведение ЛТ в данном случае нецелесообразным.

Таким образом, во всех случаях облучался только 1 метастатический очаг.

Для облучения большинства метастатических очагов у 7/11 (64 %) пациентов применялся режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до достижения СОД 21 Гр.

Также у 2/11 (18 %) больных использовался альтернативный режим облучения с РОД 1,8 Гр до СОД 36 Гр. В таком режиме проводили ЛТ на МЙБГ-позитивный очаг орбиты и МЙБГ-позитивный очаг в 9-м ребре. В анатомических участках, подверженных большему риску рецидивирования, производилась эскалация доз. По такому же принципу у 2/11 (18 %) пациентов применялась методика SIB. В 1 случае было проведено облучение области метастатического очага в кости основания черепа до СОД 21 Гр (РОД – 1,5 Гр) с применением SIB до СОД 36 Гр (РОД – 1,8 Гр) на область остаточной опухоли, активно накапливающей РФП (рис. 1).

У пациента без выявленного первичного очага ЛТ также проводилась с применением методики SIB. Производили облучение ложа удаленной опухоли левой орбиты с бустом на очаг левой височной области, визуализируемый при МРТ-исследовании, однако из-за отказа от высокодозной ХТ по причине органной токсичности и, учитывая наличие у этого больного единственного метастатического очага как проявления НБ, было принято решение об эскалации СОД до 40 Гр (рис. 2). Планарное распределение дозы у данного пациента представлено на рис. 3.

Отдаленные результаты терапии и прогноз

Медиана наблюдения за всеми больными от даты постановки диагноза составила 40 мес (разброс – 13–97 мес). У 5/11 (45 %) пациентов, включенных в исследование, было отмечено развитие рецидива/прогрессии заболевания (3/5 – метастатический характер и 2/5 – локальный). На момент проведения анализа данных (01.2024) 4/11 (36 %) погибли от прогрессии заболевания. Медиана времени от даты постановки диагноза до даты смерти составила 31,5 мес (разброс – 13–45 мес). Трехлетняя БРВ и ОВ составили 54 % и 80 % соответственно (рис. 4, 5).

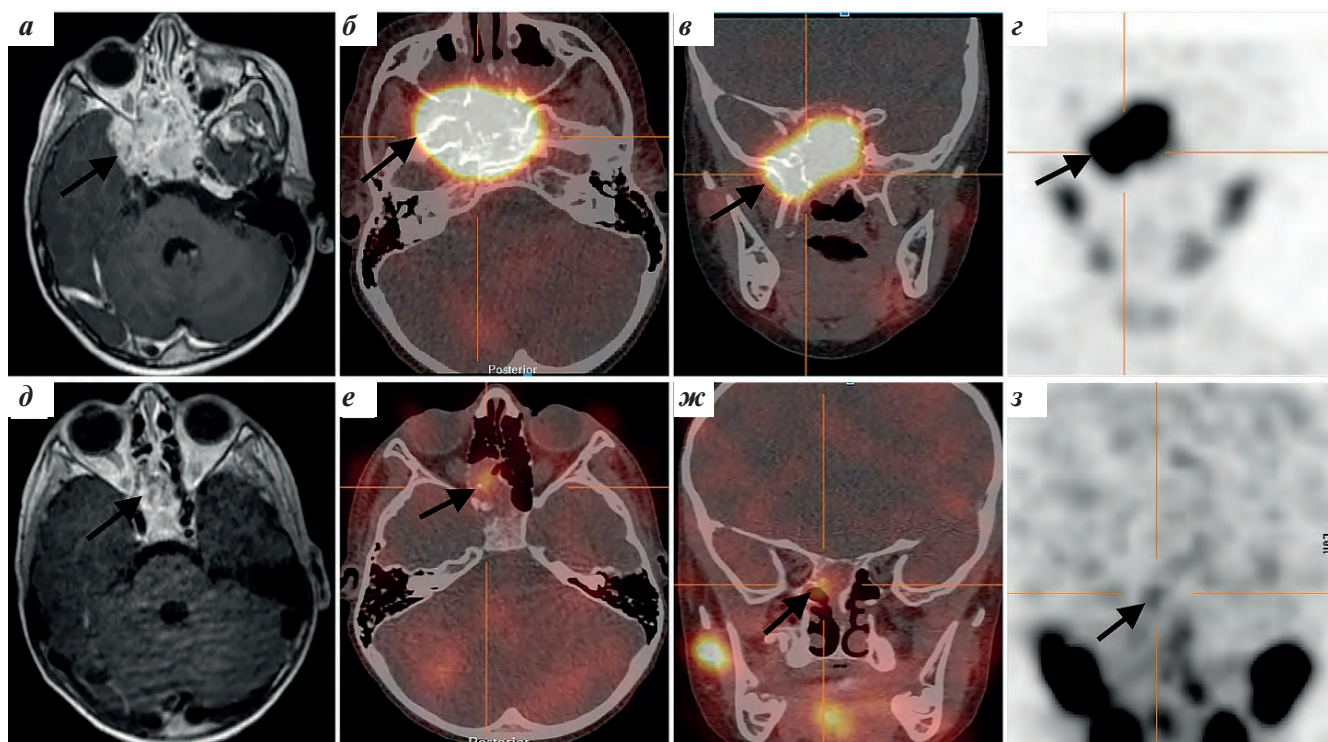


Рис. 1. Мальчик, 5 лет. Диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение КМ, костей основания черепа), амплификации гена MYCN, делеций 1p и 11q не выявлено. Группа высокого риска. МРТ T1-взвешенные изображения (ВИ) с контрастным усилением: инициальное (а) и после этапа индукционной ХТ (д); однофотонная эмиссионная КТ/КТ-совмещенные изображения: инициальное (б, в) и после индукционной ХТ (е, ж); ^{123}I -МЙБГ-томографические изображения: инициальное (г) и после индукционной ХТ (з)

Fig. 1. Boy, 5 years old. Diagnosis: NB of the right adrenal gland, stage 4 according to INSS (metastatic lesions of the bone marrow, bones of the skull base), MYCN-negative, 1p and 11q-negative. MRI contrast-enhanced T1-WI initial (a) and after induction chemotherapy (d); SPECT/computed tomography: initial (b, v) and after induction chemotherapy (e, ж); ^{123}I -mIBG tomographic imaging: initial (g) and after induction chemotherapy (z)

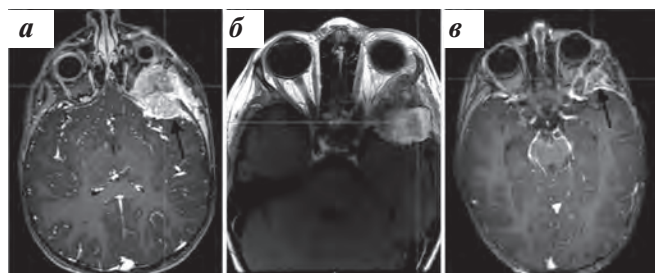


Рис. 2. Девочка, 4 года. Диагноз: НБ без выявленного первичного очага, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение области орбиты слева). Амплификации гена MYCN, делеций 1p и 11q не выявлено. МРТ T1-ВИ с контрастным усилением: а – инициальное исследование; б – после завершения этапа индукционной ПХТ; в – после хирургического удаления метастатического очага, на этапе планирования ЛТ

Fig. 2. Girl, 4 years old. Diagnosis: NB without detectable primary tumor, stage 4 according to INSS (metastatic lesions of the left orbital region), MYCN-negative, 1p and 11q-negative. MRI contrast-enhanced T1-WI: a – initially; б – after induction chemotherapy; в – after surgical removal of the metastatic focus, at the stage of RT planning

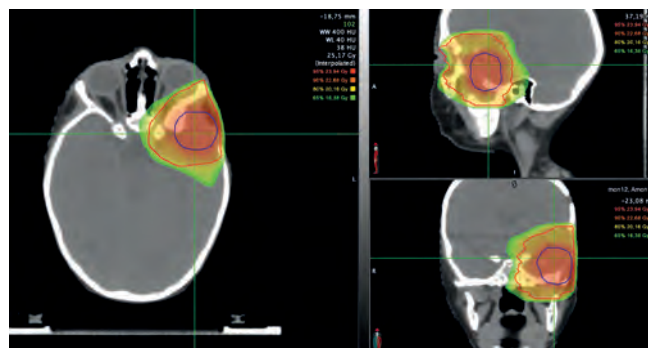


Рис. 3. Планарное распределение дозы у пациента, получившего ЛТ с помощью методики SIB, в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях. Синий контур – доза 40 Гр, красный контур – 21 Гр

Fig. 3. Planar dose distribution in a patient treated with SIB in axial, sagittal and frontal projections. The dark blue contour – a dose of 40 Gy, the red contour – 21 Gy

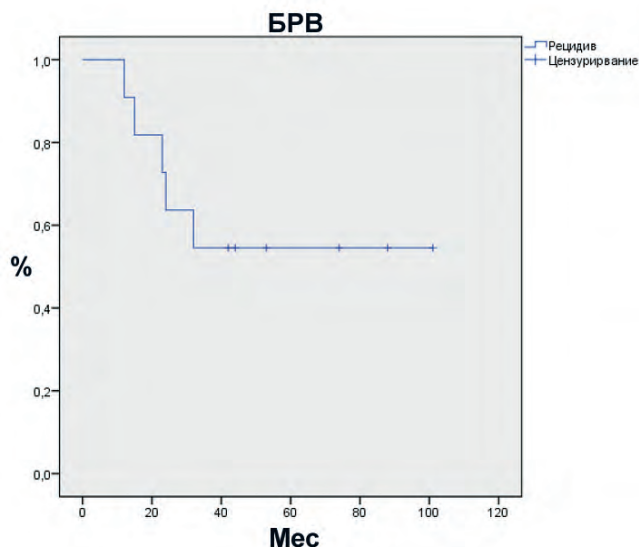


Рис. 4. БРВ пациентов, получивших ЛТ на метастатические очаги
Fig. 4. Relapse-free survival of patients who received RT to metastatic lesions

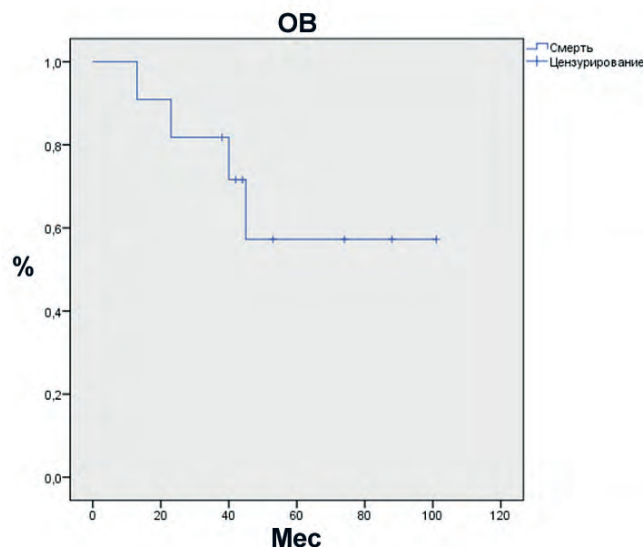


Рис. 5. ОВ пациентов, получивших ЛТ на метастатические очаги
Fig. 5. Overall survival of patients who received RT to metastatic lesions

При развитии рецидива/прогрессии заболевания у 4/5 больных появление нового метастатического очага не локализовалось в облученном поле. Рецидив в поле облучения метастаза произошел только в 1/5 случае через 24 мес от момента постановки диагноза. На рис. 6 представлено планарное распределение дозы у данного пациента, на рис. 7 – T1-ВИ МРТ, на котором определяется рецидив в поле облучения.

Обсуждение результатов и обзор литературы

Около половины пациентов с НБ на момент постановки диагноза имеют метастатические очаги. Наиболее частыми анатомическими зонами локализации метастазов являются кости скелета, КМ и ЛУ. Наличие отдаленных метастазов у пациентов с НБ используется не только как стратификационный маркер для определения стадии заболевания и группы риска, но и имеет прогностическое значение в группе высокого риска, обусловленное как определенной анатомической локализацией метастазов, так и ответом на индукционную ХТ [5, 22, 23]. Было продемонстрировано, что наличие метастатических очагов в легких, а также локализация очагов в костях черепа у пациентов с НБ группы высокого риска сопряжены с более низкими показателями выживаемости [24, 25].

Кроме того, было показано, что большинство метастатических рецидивов развивается в ранее существующих участках поражения, выявляемых при постановке первичного диагноза [9–11].

Основным терапевтическим методом элиминации метастазов при лечении пациентов с НБ группы высокого риска является системная ПХТ. В то же время в зарубежной литературе имеются единичные публикации, рассматривающие роль хирургической резекции при определенных локализациях метастатических очагов вне центральной нервной системы [26], однако данный подход используется крайне редко ввиду массивного метастатического распространения при постановке диагноза и преимущественного поражения костей скелета и КМ. В нашем исследовании

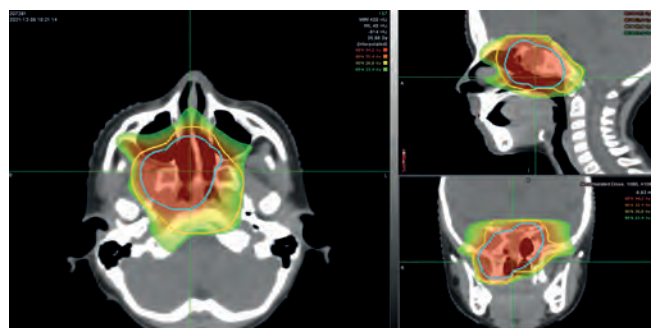


Рис. 6. Планарное распределение дозы у пациента, получившего ЛТ с помощью методики SIB, в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях. Голубой контур – доза 36 Гр, желтый контур – 21 Гр. У пациента произошел локальный рецидив в поле облучения

Fig. 6. Planar dose distribution in a patient treated with simultaneous integrated boost in axial, sagittal and frontal projections. The blue contour – a dose of 36 Gy, the yellow contour – 21 Gy. The patient had a local recurrence in the irradiation field

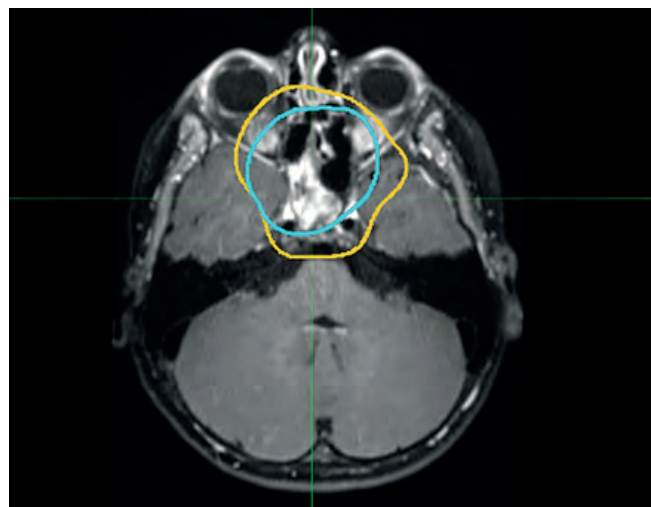


Рис. 7. МРТ T1-ВИ с контрастным усилением пациента с рецидивом в поле облучения. Мишень, обозначенная контуром, получила определенную дозу. Голубой контур – 36 Гр, желтый контур – 21 Гр

Fig. 7. MRI contrast-enhanced T1-WI of patient with relapse in the radiation field. The target indicated by the outline received the dose. The blue contour – 36 Gy, the yellow contour – 21 Gy

у пациента без первичного очага также было выполнено хирургическое удаление единственного метастатического очага в орбите.

Поскольку НБ является радиочувствительной опухолью, ЛТ широко применяется для лечения пациентов группы высокого риска [27].

Во всех терапевтических протоколах предусматривается облучение первичной опухоли с некоторым различием в определении показаний к ЛТ и выборе доз. При этом только в одном протоколе – американской Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) ANBL0532 – предусматривается облучение метастатических очагов, персистирующих после завершения этапа индукционной терапии (clinicaltrials.gov, NCT00567567).

Все вышесказанное подчеркивает важность обсуждения вопроса о роли ЛТ в облучении метастазов у пациентов с НБ группы высокого риска.

Представленные в зарубежной литературе работы, посвященные изучаемой теме, как правило, носят ретроспективный характер, с небольшим числом пациентов, включенных в исследование (самое большое исследование включает 159 человек [12]). Причем рекомендации и подходы к определению показаний к ЛТ различаются. Ряд исследователей приходят к выводу о необходимости облучения только МЙБГ-позитивных очагов, оставшихся после завершения этапа индукционной терапии, однако другие литературные данные свидетельствуют о проведении ЛТ на очаги как сохранившиеся после завершения этапа индукции, так и существовавшие при постановке диагноза [13, 14].

Одной из первых работ, посвященных облучению метастатических очагов при НБ, является статья, опубликованная в 1995 г. G.S. Sibley et al. [10]. ЛТ на метастазы проводилась дополнительно пациентам после высокодозной ХТ и тотального облучения тела, при этом в облученном поле рецидив был отмечен только в 1 из 10 случаев, против 6 из 28 участков, не подвергшихся облучению. Несмотря на то, что авторы не получили статистически значимых различий между группами, первый опыт свидетельствовал о том, что ЛТ может быть полезной при метастатической форме НБ [10].

В то же время систематический обзор по анализу роли ЛТ в облучении костных метастазов у пациентов с НБ группы высокого риска, опубликованный в 2023 г. K. Keshwani и et al. и включивший в анализ 11 исследований, не продемонстрировал убедительных доказательств положительного влияния на выживаемость проводимой на метастатические костные очаги ЛТ. Авторы подчеркивают, что не было ни одного рандомизированного исследования, оценивающего данный вид ЛТ, однако в ряде анализируемых работ был показан высокий уровень локального контроля над метастатическим заболеванием в облученном поле [13].

Наша работа также носит ретроспективный характер и включает небольшое число пациентов ($n = 11$).

В качестве критериев для проведения ЛТ в большинстве случаев мы выбрали сохранение единичного МЙБГ-позитивного метастатического очага после завершения этапа индукционной ПХТ. Так же как и в других публикациях, большая часть зон для ЛТ пришлось на кости скелета, при этом 4/11 больным облучали кости черепа как более неблагоприятную зону метастатического поражения. Для лечения большинства метастазов (7/11, 64 %) использовался режим фракционирования по 1,5 Гр 1 раз в день до СОД 21 Гр. Несмотря на ограниченное число больных, наши данные показали хороший уровень контроля над метастатическим заболеванием в облученном поле, только в 1 случае развился рецидив в зоне проведения ЛТ, в области очага клиновидной кости.

Поскольку пациенты в нашем исследовании получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-NB2004 и, учитывая то, что в рамках оригинального немецкого протокола предусматривается облучение только первичной опухоли, интересной является работа D. Jazmati et al., опубликованная в 2020 г. [14], в которой анализировались больные, лечившиеся в рамках протокола GPOH. Восемнадцать пациентов группы высокого риска получили ЛТ на метастатические костные очаги (кости черепа ($n = 7$), конечностей ($n = 10$), позвоночник ($n = 5$), ребра ($n = 2$)). Решение об облучении принималось индивидуально, критериями для определения показаний являлись наличие МЙБГ-позитивных очагов или нерегрессирующие очаги к моменту проведения ЛТ, а также локализация метастазов в критических анатомических зонах. Медиана СОД при проведении ЛТ составила 36 Гр, количество облучаемых очагов варьировало от 1 до 3, части пациентов (2/18) облучение метастазов проводилось параллельно с облучением первичной опухоли. Пятилетняя выживаемость без локальной (в зоне облучения) прогрессии у больных, получивших ЛТ, составила 51,4 % при медиане наблюдения 149 мес. У 9/18 пациентов рецидив развился в облученном поле (у 5/9 – в комбинации с другими остеомедуллярными очагами, у 4/5 – только в зоне облучения). При этом не было отмечено ранней и поздней токсичности, в том числе в отношении развития вторичных злокачественных опухолей после ЛТ. Авторы подчеркивают, что на сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих пользу облучения метастатических очагов у пациентов с НБ группы высокого риска в процессе проведения терапии первой линии. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, и до достижения консенсуса в отношении ЛТ на метастазы, решение об облучении метастатических очагов должно приниматься на междисциплинарном консилиуме с учетом всех рисков и с обязательным проведением референса планов ЛТ [14].

Текущая стратегия GPOH (NB2017) также предусматривает облучение только первичной опухоли, оставшейся после завершения индукционной ПХТ

и хирургической резекции, и отдельно не прописывает тактику ведения в отношении облучения метастатических очагов [28].

В то же время неудачи в лечении первичных пациентов с НБ, получивших ЛТ на метастатические очаги, могут быть связаны с разными факторами. S. Kandula et al. подчеркивают, что данное неблагоприятное событие может быть обусловлено выбором дозы для ЛТ по аналогии с облучением первичной опухоли или анатомической локализацией метастазов [29]. Так, в их работе рецидив в облученном метастатическом поле развился в 23 % случаев, при этом при облучении костей черепа рецидив обнаруживали чаще (67 % против 10 % по сравнению с локализацией метастазов в других местах). Авторы подчеркивают, что ЛТ на метастатические очаги должна проводиться при тщательном соблюдении полного объема системной терапии, особенно для пациентов с распространенным метастатическим процессом.

Более агрессивный подход, в том числе с применением ЛТ, рекомендуется в отношении некоторых анатомических зон метастатических очагов, что было продемонстрировано при локализации метастазов в костях черепа в работе D. Sangthawan et al. [11].

Несмотря на представленные литературные данные, остается открытым вопрос о показаниях к ЛТ на метастатические очаги у пациентов с НБ группы высокого риска в первой линии терапии. Необходимо ли проводить ЛТ на зону первичной локализации (до начала ПХТ) метастазов или, учитывая значительное распространение опухолевого процесса в дебюте заболевания, только на очаги, оставшиеся после завершения индукционной ХТ?

В работе S.M. Bradfield et al. облучению подвергались все метастатические очаги, выявляемые при постановке диагноза с помощью доступных методов визуализации, — сцинтиграфии с технецием, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, КТ. Для метастатических очагов в костях скелета, которые показали ПО после индукционной ПХТ, была выбрана доза 21 Гр, а на резидуальные мягкотканые метастатические очаги, определяемые после завершения индукционного этапа лечения, дополнительно подводилось 9 Гр [16]. В случае инициального выявления массивного метастатического поражения костей скелета, когда все зоны не могли быть подвергнуты ЛТ, производилось облучение исключительно тех зон, которые накапливали МЙБГ после завершения индукционной терапии. Рецидив в облученном поле развился только у 1 из 21 пациента, включенных в исследование. Однако авторы отмечают развитие миелосупрессии и потребность в гемотранфузионной терапии при облучении большого количества костных метастазов, что еще раз подчеркивает важность определения показаний для ЛТ на метастатические очаги.

Другие исследователи (A. Mazloom et al., 2014 г.) облучали не более 3 костных метастатических очагов,

сохраняющихся к моменту завершения индукционной терапии [17]. Если у пациента определялось большее количество метастазов, ЛТ проводилась только на 3 наиболее активных очага. Пятилетний уровень локального контроля над метастатическими очагами составил 74 %.

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных данных о положительном влиянии облучения метастазов на БСВ и ОВ пациентов с НБ группы высокого риска и скептические настроения в отношении необходимости проведения рандомизированных исследований в этой области [30], в большинстве опубликованных работ продемонстрировано улучшение локального контроля над метастазами при проведении ЛТ.

В настоящее время в протоколах лечения других детских опухолей (рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, нефробластомы) рекомендуется облучение, по крайней мере, ограниченного количества метастатических очагов. Положительное влияние ЛТ на показатели выживаемости при облучении взрослых пациентов с различными видами злокачественных опухолей и олигометастатическим заболеванием было продемонстрировано в работе N. Salim et al. [31].

Обобщая все вышесказанное, для пациентов с НБ группы высокого риска при сохранении единичных метаболически активных метастатических очагов после завершения интенсивной индукционной ПХТ в индивидуальном порядке может быть рассмотрено проведение ЛТ с учетом анатомического расположения метастазов и риска развития побочных эффектов. Возможно, при локализации метастатических очагов в костях черепа и у пациентов с олигометастатическим заболеванием (наличие < 3 метастазов) при первичной постановке диагноза показания к ЛТ могут быть расширены вне зависимости от ответа на индукционную терапию.

В то же время на современном этапе при широком внедрении иммунотерапии GD2-направленными МАТ и молекулярно-направленной терапии роль ЛТ может быть пересмотрена в пользу снижения дозового режима и ограничения показаний.

Заключение

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод, что применение дистанционной ЛТ у пациентов с НБ группы высокого риска на метастатические очаги в стандартных дозах 21–36 Гр способно положительно повлиять на локальный контроль и значительно снизить риск развития рецидива в этой области. Из-за небольшой выборки больных мы не можем говорить о статистической значимости полученных данных. Для оценки влияния облучения метастатических очагов на отдаленный прогноз необходимы дополнительные проспективные исследования на больших выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Klingebiel T., Berthold F. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC cancer*. 2011;11:21. doi: 10.1186/1471-2407-11-21.
- 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., Щербakov 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., Скоробогатова Е.В., 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., Konovalov 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.)].
- Matthay K.K., Edeline V., Lumbroso J., Tanguy M.L., Asselain B., Zucker J.M., Valteau-Couanet D., Hartmann O., Michon J. Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2486–91. doi: 10.1200/JCO.2003.09.122.
- 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.)].
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куца 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 ДОГ и Т 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.)].
- Zhao Q., Liu Y., Zhang Y., Meng L., Wei J., Wang B., Xin Y., Dong L., Jiang X. Role and toxicity of radiation therapy in neuroblastoma patients: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;149:102924. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102924.
- Rich D.C., Corpron C.A., Smith M.B., Black C.T., Lally K.P., Andrassy R.J. Second malignant neoplasms in children after treatment of soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surg*. 1997;32(2):369–72. doi: 10.1016/S0022-3468(97)90213-X.
- Polishchuk A.L., Li R., Hill-Kayser C., Little A., Hawkins R.A., Hamilton J., Lau M., Tran H.C., Strahlendorf C., Lemons R.S., Weinberg V., Matthay K.K., Du Bois S.G., Marcus K.J., Bagatell R., Haas-Kogan D.A. Likelihood of bone recurrence in prior sites of metastasis in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):839–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.004.
- Sibley G.S., Mundt A.J., Goldman S., Nachman J., Reft C., Weichselbaum R.R., Hallahan D.E., Johnson L. Patterns of failure following total body irradiation and bone marrow transplantation with or without a radiotherapy boost for advanced neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):1127–35. doi: 10.1016/0360-3016(95)00011-m.
- Sanghawan D., DesRosiers P.M., Randall M.E., Robertson K., Goebel S., Fallon R. Relapse in the skull after myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(1):23–30. doi: 10.1080/08880010390158504.
- Casey D.L., Pitter K.L., Kushner B.H., Cheung N.-K. V., Modak S., LaQuaglia M.P., Wolden S.L. Radiation therapy to sites of metastatic disease as part of consolidation in high-risk neuroblastoma: can long-term control be achieved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1204–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.008.
- Keshwani K., Boterberg T., Dieckmann K., Janssens G.O., Laprie A., Timmermann B., Gaze M.N. Radical skeletal metastatic site irradiation in high-risk neuroblastoma: systematic review and proposal for a randomised trial: a report from the SIOPEN Radiotherapy Committee. *J Cancer Metastasis Treat*. 2023;9(1). doi: 10.20517/2394-4722.2022.32.
- Jazmati D., Butzer S., Hero B., Doyen J., Khalil D.A., Steinmeier T., Schleithoff S.S., Eggert A., Simon T., Timmermann B. Long-term follow-up of children with neuroblastoma receiving radiotherapy to metastatic lesions within the German Neuroblastoma Trials NB97 and NB 2004. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2021;197:683–9. doi: 10.1007/s00066-020-01718-5.
- Kandula S., Prabhu R.S., Nanda R., Switchenko J. M., Cash T., Qayed M., Katzenstein H., Esiashevili N. Outcomes after radiation therapy to metastatic sites in patients with stage 4 neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(3):175–80. doi: 10.1097/MPH.0000000000000264.
- Bradfield S.M., Douglas J.D., Hawkins D.S., Sanders J.E., Park J.R. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 2004;100(6):1268–75. doi: 10.1002/cncr.20091.
- Mazloom A., Louis C.U., Nuchtern J., Kim E., Russell H., Allen-Rhoades W., Krance R., Paulino A.C. Radiation therapy to the primary and postinduction chemotherapy MIBG-avid sites in high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):858–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.019.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P., Bernardi B., De 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.
- Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., Villablanca J.G., Maris J.M., Park J.R., Cohn S.L., McGrady P., Matthay K.K. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med*. 2013;54(4):541–8. doi: 10.2967/jnumed.112.112334.
- 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., Schweinitz von D., Schilling F.H., Theissen J., 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.
21. 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. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-11-21. [Shamanskaya T.V., Papadakis V., Utalieva D.T., Nikolaev G.V., Zaccarinna 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. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2024;11(3):11–21. (In Russ.)].
 22. Schmidt M., Simon T., Hero B., Schicha H., Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with ¹²³I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma > 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer.* 2008;44(11):1552–8. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.013.
 23. Ladenstein R., Lambert B., Pötschger U., Castellani M.-R., Lewington V., Bar-Sever Z., Oudoux A., Śliwińska A., Taborska K., Biassoni L., Yanik G., Naranjo A., Parisi M., Shulkin B., Nadel H., Gelfand M., Matthay K., Park J., Kreissman S., Valteau-Couanet D., Boubaker A. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(2):292–305. doi: 10.1007/s00259-017-3829-7.
 24. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Лихоткина В.И., Терещенко Г.В., Терновская Е.С., Щербак А.П., Ликарь Ю.Н., Рошин В.Ю., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Варфоломеева С.Р. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(2):92–102. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Lihotkina V.I., Tereschenko G.V., Ternovaya E.S., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Roschin V.Yu., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Varfolomeeva S.R. Lung metastases in childhood neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(2):92–102. (In Russ.)].
 25. Harreld J.H., Bratton E.M., Federico S.M., Li X., Grover W., Li Y., Kerr N.C., Wilson M.W., Hoehn M.E. Orbital metastasis is associated with decreased survival in stage M neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(4):627–33. doi: 10.1002/pbc.25847.
 26. Scherer S., Mayer B.F.B., Dietzel M., Esser M., Warmann S.W., Lang P., Schuhmann M.U., Schmidt A., Fuchs J. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma metastases at rare sites. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(14):12913–21. doi: 10.1007/s00432-023-05147-6.
 27. Wheldon T.E., O'Donoghue J., Gregor A., Livingstone A., Wilson L. Radiobiological considerations in the treatment of neuroblastoma by total body irradiation. *Radiother Oncol.* 1986;6(4):317–26. doi: 10.1016/S0167-8140(86)80199-2.
 28. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., Schweinitz von 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. *Klinische Pädiatrie.* 2017;229(03):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
 29. Kandula S., Prabhu R.S., Nanda R., Switchenko J.M., Cash T., Qayed M., Katzenstein H., Esiashvili N. Outcomes after radiation therapy to metastatic sites in patients with stage 4 neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):175–80. doi:10.1097/MPH.0000000000000264.
 30. Rossillon L., Edeline V., Agrigoroaie L., Pasqualini C., Berlanga P., Bolle S., Valteau-Couanet D. Rationale for irradiation of persisting oligo-skeletal metastases to improve survival of metastatic neuroblastoma patients with a poor response to chemotherapy: A retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(1):e31350. doi: 10.1002/pbc.31350.
 31. Salim N., Tumanova K., Popodko A., Libson E. Second Chance for Cure: Stereotactic Ablative Radiotherapy in Oligometastatic Disease. *JCO Glob Oncol.* 2024;10:e2300275. doi: 10.1200/GO.23.00275.

Статья поступила в редакцию: 27.01.2025. Принята в печать: 12.02.2025.

Article was received by the editorial staff: 27.01.2025. Accepted for publication: 12.02.2025.