

Рецидивы нейробластомы группы высокого риска с изолированным лептоменингеальным поражением

А.Н. Турчина¹, Д.Ю. Качанов², Н.А. Андреева², Д.Т. Уталиева², Р.А. Моисеенко², И.В. Сидоров²,
Д.М. Коновалов², М.Э. Дубровина², А.А. Гвоздев², Т.В. Шаманская²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

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

Актуальность. Нейробластома (НБ) — это наиболее распространенная экстракраниальная злокачественная солидная опухоль детского возраста, около 50 % больных на момент постановки диагноза стратифицируются в группу высокого риска (ВР). Несмотря на мультимодальный подход к терапии, у половины пациентов развивается рецидив заболевания с преимущественным поражением костей скелета и костного мозга. Рецидивы с локализацией в центральной нервной системе (ЦНС) встречаются крайне редко и носят преимущественно паренхиматозный характер. Изолированное лептоменингеальное поражение представляет собой невероятно редкое (0,6 % всех рецидивов), но крайне агрессивное проявление рецидива НБ, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Представлено описание 3 клинических случаев развития ЦНС-рецидивов с изолированным лептоменингеальным поражением у пациентов с НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты. В исследование включены 3 пациента с изолированным лептоменингеальным рецидивом (ЛМР) НБ. Их возраст на момент постановки первичного диагноза составил 23, 36 и 80 месяцев. Инициально больные были стратифицированы в группу ВР согласно протоколу ГРОН НВ-2004. У 2 пациентов была обнаружена амплификация в гене MYCN, у 1 больного — увеличение числа копий (gain) гена MYCN; также у 2 детей была выявлена делеция хромосомного региона 1p, у одного — делеция хромосомного региона 11q. У 2 пациентов обнаружена мутация в гене ALK: в одном случае — в ткани первичной опухоли, в другом — в ткани рецидивной опухоли. Время от постановки первичного диагноза до констатации ЛМР заболевания составило 5, 15 и 16 мес. В 2 случаях ЦНС-рецидив дебютировал с появления клинической симптоматики, в 1 наблюдении он был выявлен при проведении контрольного обследования. Все пациенты получали противорецидивную терапию препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер, двое — молекулярно-направленную терапию ингибиторами ALK, только 1 больной получил крианоспинальное облучение и интратекальное введение химиопрепарата.

Двое детей умерли на фоне прогрессирования заболевания (ПЗ). Один пациент на момент публикации жив без ПЗ, время наблюдения составляет 9 мес от констатации рецидива.

Выводы. Лептоменингеальное поражение ЦНС в рецидиве НБ может характеризоваться неспецифической клинической презентацией, требующей дифференциального диагноза с токсичностью терапии. Необходим комплексный терапевтический подход с проведением химиотерапии, лучевой терапии, интратекального введения препаратов для улучшения отдаленной выживаемости этой подгруппы больных.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, рецидивы, лептоменингеальное поражение

Для цитирования: Турчина А.Н., Качанов Д.Ю., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Моисеенко Р.А., Сидоров И.В., Коновалов Д.М., Дубровина М.Э., Гвоздев А.А., Шаманская Т.В. Рецидивы нейробластомы группы высокого риска с изолированным лептоменингеальным поражением. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):96–106.

Информация об авторах

А.Н. Турчина: врач-ординатор детский онколог, старший лаборант кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: doc@aturchina.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5751-2063>

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

Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Д.Т. Уталиева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dinara.utalieva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

И.В. Сидоров: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

М.Э. Дубровина: биолог клинко-диагностической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.dubrovina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

А.А. Гвоздев: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: gvzalex@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

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>

Вклад авторов

А.Н. Турчина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Д.Ю. Качанов: анализ клинического и научного материала, литературное редактирование
Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Р.А. Моисеенко, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, М.Э. Дубровина, А.А. Гвоздев: анализ клинических данных, подготовка иллюстративного материала, дополнение текста рукописи, научное редактирование статьи
Т.В. Шаманская: разработка концепции исследования, редактирование клинического и научного материала

Isolated leptomeningeal relapses in high-risk neuroblastoma

A.N. Turchina¹, D.Yu. Kachanov², N.A. Andreeva², D.T. Utalieva², R.A. Moiseenko², I.V. Sidorov², D.M. Kononov², M.E. Dubrovina², A.A. Gvozdev², T.V. Shamanskaya²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Background. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid malignant tumor of childhood, about 50 % of patients with NB are stratified into a high-risk (HR) group at the time of diagnosis. Despite the multimodal approach to therapy, half of the patients develop relapse of the disease, affecting mostly bones and bone marrow. Relapses with localization in the central nervous system (CNS) are extremely rare and are predominantly parenchymal in nature. Isolated leptomeningeal involvement at relapse is an incredibly rare (0.6 % of all relapses), but is characterized by extremely aggressive manifestation and associated with unfavorable prognosis.

Materials and methods. A description of three clinical cases of CNS relapses with isolated leptomeningeal lesions in patients with HR NB treated at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Results. The study included 3 patients with isolated leptomeningeal relapse of NB. The age at the time of the initial diagnosis was 23, 36, and 80 months. Initially, the patients were stratified into a HR group according to the GPOH NB-2004 protocol. Amplification in the MYCN gene was detected in two patients, gain MYCN in one; deletion of the 1p chromosomal region was also detected in two patients, and deletion of the 11q chromosomal region in one patient. Two patients had a mutation in the ALK gene: in one case, the mutation was found in the primary tumor tissue, in the other — in the relapse tumor tissue. The time from the initial diagnosis to the detection of leptomeningeal recurrence of the disease was 5, 15 and 16 months. In two cases, CNS relapse debuted with the appearance of clinical symptoms, in one case it was detected during a follow-up examination. All patients received anti-relapse therapy with drugs that penetrate the blood-brain barrier, two received molecular-directed therapy with ALK inhibitors, and only one patient received craniospinal irradiation and intrathecal administration of a chemotherapy drug.

Two patients died as the disease progressed. One patient is alive at the time of the publication without disease progression, the follow-up time is 9 months from the diagnosis of relapse.

Conclusions. Leptomeningeal CNS lesion in relapse NB may be characterized by a non-specific clinical presentation requiring a differential diagnosis with the toxicity of therapy. Comprehensive therapeutic approach with chemotherapy, radiation therapy, and intrathecal administration of drugs is needed to improve the long-term survival of this subgroup of patients.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, relapses, leptomeningeal involvement

For citation: Turchina A.N., Kachanov D.Yu., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Moiseenko R.A., Sidorov I.V., Kononov D.M., Dubrovina M.E., Gvozdev A.A., Shamanskaya T.V. Isolated leptomeningeal relapses in high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):96–106.

Information about the authors

A.N. Turchina: Resident, Pediatric Oncologist, Senior Laboratory Assistant Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Institute of Motherhood and Childhood N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: doc@aturchina.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5751-2063>

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

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

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

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doctor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

I.V. Sidorov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Anatomical Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

D.M. Kononov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomical Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

M.E. Dubrovina: Biologist of the Clinical and Diagnostic Laboratory at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.dubrovina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

A.A. Gvozdev: Radiologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gvzalex@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors, 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>

Authors' contribution

A.N. Turchina: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

D.Yu. Kachanov: analysis of clinical and scientific material, literary editing

N.A. Andreeva, D.T. Utalieva, R.A. Moiseenko, I.V. Sidorov, M.D. Kononov, M.E. Dubrovina, A.A. Gvozdev: analysis of clinical data, preparation of illustrative material, addition of the text of the article, scientific editing of the article

T.V. Shamanskaya: development of a research concept, editing of clinical and scientific materials

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) — это наиболее распространенная экстракраниальная злокачественная солидная опухоль детского возраста, которая занимает 8 % в структуре детских онкологических заболеваний. Наиболее частые локализации первичной опухоли включают надпочечники (40–60 % случаев), забрюшинное пространство (30 %) и заднее средостение (20 %) [1]. Примерно 50 % пациентов с НБ на момент постановки диагноза стратифицируются в группу высокого риска (ВР), характеризующуюся наличием метастазов у пациентов старше 18 месяцев или наличием амплификации гена *MYCN* в любом возрасте [2]. Чаще всего отдаленные метастазы поражают костный мозг (КМ), кости скелета, лимфатические узлы (ЛУ) и печень. Инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается крайне редко — всего в 0,6 % случаев [1].

Рецидивы НБ группы ВР встречаются в 50 % наблюдений и представляют собой серьезную терапевтическую проблему [3]. Среди них рецидивы с вовлечением ЦНС, по разным данным, составляют 4,5–11 % всех случаев и подразделяются на паренхиматозные, лептоменингеальные (ЛМР) и паренхиматозно-лептоменингеальные [3–5].

ЦНС-рецидивы НБ с изолированным лептоменингеальным поражением встречаются крайне редко (13 % от числа ЦНС-рецидивов и 0,6 % от всех рецидивов) [4]. Несмотря на низкую частоту встречаемости, эта форма рецидивов представляет особую сложность для диагностики и лечения.

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития изолированного лептоменингеального поражения у пациентов с рецидивом НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2024 г., и обзор международной литературы.

Материалы и методы

Представлено описание клинической презентации, диагностики и лечения пациентов с изолированным лептоменингеальным поражением в рецидиве/прогрессии у пациентов с НБ группы ВР, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 01.2012 по 12.2024 (156 мес). За указанный период выявлено 3 случая изолированного ЛМР, что составило 0,7 % от всех пациентов с НБ группы ВР, включенных в исследование, и 1,4 % от всех неблагоприятных событий (рецидив/прогрессия заболевания (ПЗ)).

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев постановки диагноза НБ, стадирование осуществлялось по Международной системе стадирования пациентов с НБ INSS (International Neuroblastoma Staging System), определение группы риска и лечение проводились по модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004 [6, 7].

При подозрении на развитие ЦНС-рецидива все пациенты осматривались врачом-неврологом. Оценка распространенности метастатического процесса проводилась с помощью методов анатомической визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением. Всем пациентам выполнялась люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора. Также при развитии рецидива заболевания проводилось обследование для исключения других компартментов метастатического поражения.

У всех пациентов оценивалось наличие протокольных несбалансированных хромосомных аберраций (амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36), а также делеции 11q23 и амплификации гена *ALK* с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

В целях выявления мишеней для молекулярно-направленной терапии проводилось высокопроизводительное секвенирование (Next Generation Sequencing, NGS) ДНК, выделенной из ткани опухоли с использованием таргетных панелей QIASeq (Qiagen, Германия) и Prep&Seq U-panel (ParSeq Lab, Россия), включающей гены, значимые в этиопатогенезе детских солидных опухолей, в том числе все экзоны гена *ALK*.

Терапия ЦНС-рецидива состояла из курсов полихимиотерапии (ПХТ), включавших препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), лучевую терапию (ЛТ) в объеме краниоспинального облучения (КСО) и другие методы лечения. Вся терапия пациенты получали в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с ЛМР НБ. Статус по заболеванию был оценен на 22.03.2025.

Результаты

В исследование включены 3 пациента с изолированным ЛМР НБ (общая характеристика представлена в таблице). Возраст на момент постановки

Характеристика пациентов с изолированным ЛМР НБ группы ВР
Characteristics of the patients with isolated leptomeningeal relapse of high-risk neuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at diagnosis, months	Молекулярно-генетический профиль опухоли Molecular and genetic profile of the tumor				Стадия Stage		Объем инитиальной терапии Extent of treatment for the primary tumor	Время от постановки диагноза до рецидива заболевания, мес Time from diagnosis to relapse, months	Симптомы на момент рецидива заболевания Symptoms at the time of relapse	Характер рецидива Type of relapse	Объем терапии в рецидиве Extent of treatment for disease relapse	Статус пациента Patient's status
			del Ip36	del 11q23	амплификация MYCN	абберации ALK	INSS	INRGSS						
№ 1	Мужской Male	36	+	-	+	-	4	M	GPOH NB-2004: индукционная терапия (6 курсов N5/N6) — полный ответ; ВДХТ с ауто-ТГСК, RoQ (3 курса) GPOH NB-2004: induction (6 courses N5/N6) — complete response; HDCT with auto-HSCT, RoQ (3 courses)	13	Бессимптомное увеличение забрюшинных ЛУ Asymptomatic enlargement of retroperitoneal lymph nodes	Локальный Local	3 курса противорецидивной терапии по схеме IT 3 IT courses	Смерть от прогрессирования заболевания Death from disease progression
№ 2	Мужской Male	23	+	-	+	+	4	M	HR-NB-2024: индукционная терапия (6 курсов N5/N6/N5Q/N6Q) HR-NB-2024: induction (6 courses N5/N6/N5Q/N6Q)	5	Слабость, боль в нижних конечностях, нарушения походки, тремор верхних конечностей Weakness, pain in the lower extremities, gait disorder, tremor of the upper extremities	Метастатический ЦНС-рецидив (ЛМР) Metastatic CNS relapse (leptomeningeal)	5 курсов ПХТ по схеме TOTEM + ALK-ингибитор лорлатиниб 5 TOTEM courses + ALK-inhibitor lorlatinib	Смерть от прогрессирования заболевания Death from disease progression
№ 3	Мужской Male	80	-	+	gain	-	4	M	HR-NB-2024: индукционная терапия (6 курсов N5/N6/N5Q/N6Q) — частичный ответ; ВДХТ с ауто-ТГСК, RoQ (5 курсов) HR-NB-2024: induction (6 courses N5/N6/N5Q/N6Q) — partial response; HDCT with auto-HSCT, RoQ (5 courses)	15	Бессимптомные узловые образования по оболочкам головного и спинного мозга Asymptomatic leptomeningeal (brain and spinal cord) nodular metastases	Метастатический ЦНС-рецидив (ЛМР) Metastatic CNS relapse (leptomeningeal)	2 курса IT, 4 курса ВТ, топотекан и/в, ЛТ (КСО), 1 курс гресии темозоломида 2 IT courses, 4 BT courses, irinotecan, RT (craniospinal irradiation), 1 mono temozolomide course	Жив, без признаков прогрессирования заболевания Alive, without signs of disease progression

Примечание. INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) — Международная система стадирования группы риска у пациентов с НБ; HR-NB-2024 — протокол клинического исследования «Применение режима индукционной химиотерапии для лечения пациентов детского возраста с НБ и ганглиоэпиробластомой 4-й стадии группы ВР»; RoQ — 13-цис-Ретиноевая кислота + dinutuximab бета; N5 — цисплатин + винорелстин + ифосфамид + доксорубин + динутуксимаб бета; N6Q — винорелстин + докарбазин + ифосфамид + доксорубин + динутуксимаб бета; IT — иринотекан + темозоломид; ВДХТ — высокодозная химиотерапия (по схеме треоосульфид/мелфалан); ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; TOTEM — топотекан + темозоломид; ВТ — бевацизумаб + иринотекан + темозоломид, и/в — интравенрикулярное введение.

Note. INSS — International Neuroblastoma Staging System; INRGSS — International Neuroblastoma Risk Group Staging System; NB-2004 — protocol of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology; HR-NB-2024 — protocol of the clinical trial "Application of induction chemotherapy for treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma and ganglioblastoma"; RoQ — 13-cis-Retinoic acid + dinutuximab beta; N5 — cisplatin + vinorelbine + ifosfamide + doxorubicin + dinutuximab beta; N6Q — vincristine + etoposide + vincristine + ifosfamide + doxorubicin + dinutuximab beta; IT — irinotecan + temozolomide; HDCT — high-dose chemotherapy (according to the scheme treosulfan/melphalan); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; RT — radiation therapy; TOTEM — topotecan + temozolomide; i/v — intravenous administration.

первичного диагноза составил 23, 36 и 80 месяцев. Все пациенты были мальчиками и инициально стратифицированы в группу ВР согласно протоколу GPOH NB-2004. У 2 больных была обнаружена амплификация гена *MYCN*, у 1 — увеличение числа копий (gain) гена *MYCN*; также у 2 пациентов выявлена делеция хромосомного региона 1p, у 1 — делеция хромосомного региона 11q. Время от постановки первичного диагноза до констатации ЛМР заболевания составило 5, 15 и 16 мес.

Два пациента умерли на фоне ПЗ. Один больной на момент публикации жив без прогрессии, время наблюдения составляет 9 мес.

Клинический случай № 1

Пациент А., 36 месяцев. Рожден от I беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени и оперативных родов на сроке 40 недель. Семейный анамнез по онкологическим заболеваниям неотягощен.

Заболевание манифестировало с жалоб на боли в животе, снижение веса, слабость, вялость, появление геморрагического синдрома. При проведенном дообследовании в объеме ультразвукового исследования органов брюшной полости было обнаружено объемное образование правого надпочечника.

Пациент госпитализирован в онкологическое отделение, где после дообследования был установлен диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение печени, забрюшинных ЛУ, костей черепа, правой орбиты, КМ). Цитогенетическое исследование методом FISH выявило амплификацию гена *MYCN* и делецию 1p36; делеция 11q23 и амплификации гена *ALK* не обнаружены.

Пациенту была начата специфическая терапия по протоколу GPOH-NB-2004 для группы ВР. Химиотерапия (ХТ) переносилась удовлетворительно, и по завершении индукционного этапа удалось достичь полного ответа. Следующим этапом терапии стала ВДХТ по схеме треоосульфат/мелфалан с последующей ауто-ТГСК.

Однако на контрольных обследованиях после 3-го курса дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой в комбинации с иммунотерапией (ИТ) динутуксимабом бета отмечалась отрицательная динамика за счет увеличения забрюшинных ЛУ. По результатам гистологического исследования ткани ЛУ (биопсия) был констатирован локальный рецидив заболевания. Гистологический материал был направлен для проведения углубленного молекулярно-генетического исследования. В качестве терапии второй линии была выбрана схема с использованием иринотекана и темозоломида, а также проведена ЛТ на область ЛУ в рецидиве заболевания в суммарной очаговой дозе (СОД) 21 Гр.

После проведения 3 курсов противорецидивной ПХТ наблюдалось ухудшение состояния пациента: нарушение координации движений, речи, появление тризма, головных болей и когнитивных нарушений (брадипсихия). Дообследование в объеме МРТ ЦНС выявило второй системный рецидив с диффузным поражением оболочек головного и спинного мозга (рис. 1). По данным скинти-

графии с метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) очагов патологического накопления МЙБГ достоверно выявлено не было. При исследовании спинномозговой жидкости обнаружены опухолевые клетки (рис. 2).

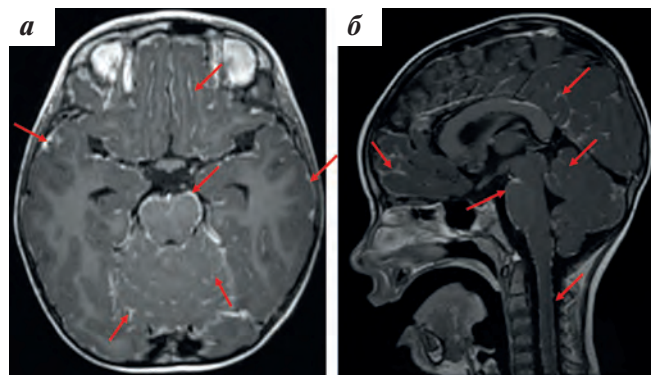


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента № 1 на момент верификации ЛМР заболевания в T1-взвешенных изображениях (ВИ) с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях. По данным МРТ выявляется диффузное фрагментарно повышенное контрастирование по мягким мозговым оболочкам больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга и в видимой части спинного мозга шейного отдела без явного формирования узлов (фрагменты повышенного контрастирования оболочки указаны красными стрелками). Отчетливо видно отсутствие вовлечения вещества головного мозга во всех зонах поражения, подтверждающее изолированное лептоменингеальное поражение

Fig. 1. Brain MRI of patient No. 1 at the time of verification of the leptomeningeal recurrence of the disease in T1-weighted images (WI) contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections. According to MRI data, diffuse fragmentary increased contrast is detected along the soft meninges of the cerebral hemispheres, cerebellum, brain stem and in the visible part of the spinal cord of the cervical region without obvious nodule formation (fragments of increased contrast of the meninges are indicated by red arrows). The absence of involvement of the brain substance in all areas of the lesion, which confirms isolated leptomeningeal involvement

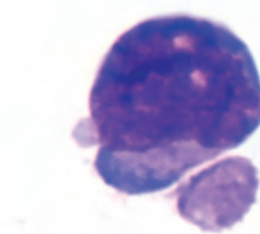


Рис. 2. Опухолевые клетки, обнаруженные при исследовании ликвора пациента № 1 на момент верификации ЛМР заболевания (окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$)

Fig. 2. Tumor cells detected by examining the cerebrospinal fluid of patient No. 1 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease (Romanowsky-Giemsa staining, $\times 1000$)

В качестве третьей линии терапии была выбрана схема с использованием препаратов топотекан и темозоломид. Учитывая обнаружение в ткани опухоли в момент первого рецидива заболевания мутации *ALK* (NM_004304.4) c.3824G>A, p.R1275Q (частота альтернативного аллеля (ЧАА) — 36 %), в терапию был добавлен *ALK*-ингибитор алектиниб, характеризующийся проникновением через ГЭБ. Был проведен 1 курс ПХТ в сочетании с таргетной терапией.

Однако, несмотря на смену линии терапии, отмечалось нарастание неврологической симптоматики, пациент умер от ПЗ. Длительность наблюдения от развития ЦНС-рецидива составила 125 дней.

Клинический случай № 2

Пациент А., 23 месяца. Рожден от III беременности, третьих самостоятельных родов на сроке 39–40 недель. Семейный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям: бабушка по линии матери умерла в возрасте 54 лет от остеосаркомы.

Заболевание манифестировало с жалоб на слабость, отказ от еды и боли в животе. Пациент был госпитализирован по месту жительства, где при дообследовании обнаружено неоднородное образование в проекции правой почки. После дальнейшего обследования и проведения биопсии увеличенного пахового ЛУ слева пациенту установлен диагноз: низкодифференцированная НБ забрюшинного пространства справа, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение отдаленных ЛУ, КМ).

Цитогенетическое исследование методом FISH выявило гетерогенную амплификацию гена MYCN по типу двойных ацентрических хромосом (double minute chromosomes, dmin) и делецию хромосомного региона 1p36. Амплификация гена ALK и делеция хромосомного региона 11q23 не обнаружены. При NGS обнаружена миссенс-мутация в гене ALK (NM_004304.5) с.3735C>A, p.F1245L (ЧАА – 32 %).

Во время инициальной госпитализации отмечались ухудшение состояния ребенка, прогрессирование абдоминального компартмент-синдрома, дыхательной недостаточности, была инициирована специфическая терапия по модифицированному протоколу с применением индукционной химиоиммунотерапии NB-HR-2023 (ИТ GD2-направленными моноклональными антителами была добавлена с 3-го курса индукционной ПХТ). На фоне 1-го курса индукционной ПХТ отмечалось развитие кровотечения в брюшную полость, интраоперационно в подпеченочном пространстве обнаружена некротизированная ткань. На фоне индукционной терапии наблюдалась гастроинтестинальная токсичность, гастроэнтероколит, клостридиальная инфекция, аллергическая реакция (сыпь), нейромиопатия. По контрольным обследованиям после 6 курсов терапии наблюдалась положительная динамика в виде сокращения размеров образования (включая его хирургическое удаление – более 95 %), однако отмечено ухудшение неврологического статуса.

Во время проведения контрольных обследований наблюдалось ухудшение клинического статуса пациента в виде появления немотивированной слабости и боли в нижних конечностях, нарушения походки. Проводилась дифференциальная диагностика между нейротоксичностью на фоне специфической химиоиммунотерапии и ЦНС-прогрессией. По данным сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ определялось очаговое накопление радиофармпрепарата превертебрально справа на уровне L1–L2 (что соответствовало остаточному образованию). Однако при проведении дальнейшего дообследова-

ния в объеме МРТ ЦНС подтверждена системная ПЗ с диффузным поражением оболочек головного и спинного мозга (рис. 3, 4). При исследовании ликвора обнаружены опухолевые клетки, что позволило подтвердить развитие ЦНС-прогрессии заболевания.

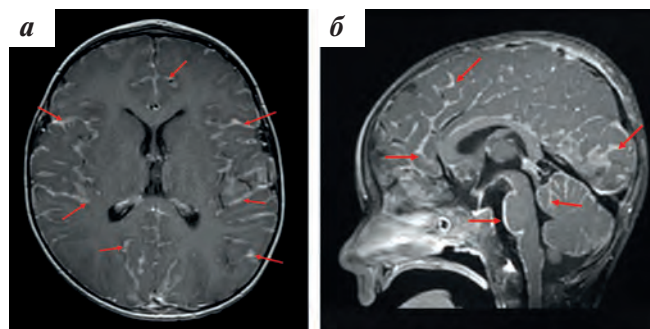


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента № 2 на момент верификации ЛМР заболевания в T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях. По данным МРТ выявляется диффузное тотальное повышенное контрастирование на всем протяжении по утолщенным мягким мозговым оболочкам больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга и в видимой части спинного мозга шейного отдела, без явного формирования узлов (для примера указаны красными стрелками)

Fig. 3. Brain MRI of patient No. 2 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease in T1WI contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections. According to MRI data, diffuse totally increased contrast is detected throughout the thickened soft meninges of the cerebral hemispheres, cerebellum, brain stem and in the visible part of the spinal cord of the cervical region, without obvious nodule formation (indicated by red arrows)

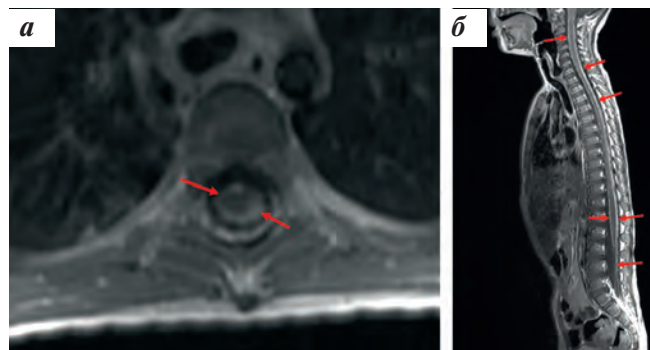


Рис. 4. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях пациента № 2 на момент верификации ЛМР заболевания. Выявляется диффузное лептоменингеальное контрастирование по утолщенной мягкой оболочке на всем протяжении спинного мозга и накопление по ходу корешков конского хвоста (указаны красными стрелками). На аксиальном срезе на уровне грудного отдела хорошо видна неравномерная толщина мягкой мозговой оболочки по контуру спинного мозга

Fig. 4. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in the axial (a) and sagittal (b) projections of patient No. 2 at the time of verification of the leptomeningeal relapse of the disease. Diffuse leptomeningeal contrast is revealed along the thickened soft membrane throughout the spinal cord and accumulation along the roots of the cauda equina (indicated by red arrows). The axial section at the level of the thoracic region clearly shows the uneven thickness of the soft meninges along the contour of the spinal cord

Пациенту была инициирована противорецидивная терапия, включающая препараты топотекан и темозоломид. Учитывая неблагоприятный прогноз и наличие миссенс-мутации ALK p.F1245L в ткани опухоли, принято решение о добавлении в терапию ALK-ингибитора (лорлатиниб).

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение выраженности радикулярного синдрома и атаксических нарушений, однако сохранялись миопатический и атактический синдромы.

По данным контрольной МРТ ЦНС после 2-го и 3-го курсов противорецидивной терапии была подтверждена положительная динамика в виде снижения степени поражения оболочек головного и спинного мозга, а также уменьшения патологических изменений вдоль корешков конского хвоста.

Тем не менее при проведении контрольных обследований после 5-го курса противорецидивной ПХТ отмечена отрицательная динамика за счет увеличения в динамике забрюшинного ЛУ, по данным сцинтиграфии с МЙБГ очагов патологического накопления выявлено не было. В целях исключения ПЗ проведена диагностическая биопсия, по результатам гистологического исследования исключено увеличение забрюшинного ЛУ за счет феномена «дозревания» и констатирована ПЗ. Она была также подтверждена по данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, где выявлена патологическая метаболическая активность в костях скелета, надключичных и внутригрудных ЛУ, по плевре, в забрюшинном пространстве и воротах печени, а также мягкотканые компоненты в правой теменной области и по ходу 6-го ребра справа. По данным МРТ ЦНС также отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессии метастатического поражения по оболочкам головного мозга с тенденцией к формированию патологических узлов, а также появление крупных участков в гемисферах мозжечка субтенториально с распространением в вещество мозжечка.

NGS ткани опухоли в момент второй ПЗ (пораженный ЛУ) позволило обнаружить онкогенную мутацию в гене TP53 (NM_000546.6) с.404G>T, p.V135F (ЧАА — 80 %), кроме выявленной в первичной опухоли мутации в гене ALK (в прогрессии ЧАА составила 39 %).

Пациент погиб от ПЗ. Длительность наблюдения от момента констатации ЦНС-рецидива составила 160 дней.

Клинический случай № 3

Пациент А., 80 месяцев. Рожден от I беременности, первых родов на 41-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения. Семейный анамнез по онкологическим и гематологическим заболеваниям не отягощен.

Заболевание манифестировало с жалоб на периодическое недомогание и головные боли. Спустя 2 мес у ребенка появился отек правого глаза, по поводу чего он был консультирован офтальмологом, выявлены застойные явления диска зрительного нерва, предположительно связанные с патологией головного мозга. Пациент был направлен к нейрохирургу, проведена нативная мультиспиральная КТ головного мозга, где выявлено деструктивное образование передней черепной ямки с прорастанием в вещество головного мозга и область орбиты.

Далее пациент госпитализирован в отделение нейрохирургии, где при дообследовании дополнительно было обнаружено объемное образование в области правого надпочечника. После дальнейшего обследования и выпол-

нения биопсии образования и измененного внутрибрюшного ЛУ установлен диагноз: низкодифференцированная НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение КМ, позвонков Th1, Th4, Th11, L3, костей черепа с деструкцией стенок лобной, теменной и затылочной кости, лобной пазухи и верхней стенки глазницы справа).

Цитогенетическое исследование методом FISH выявило делецию хромосомного региона 11q23. Амплификация генов MYCN и ALK, а также делеции хромосомного региона 1p36 не обнаружены. В 43 % ядер соотношение сигналов гена MYCN к контрольному региону составило 1,5–3, что соответствует понятию gain. Методом NGS была выявлена нонсенс-мутация ATRX (NM_000489.6) с.2341C>T, p.R781X (ЧАА — 42 %).

Пациенту была инициирована специфическая терапия по модифицированному протоколу с применением индукционной химиоиммунотерапии NB-HR-2023. После завершения индукционного этапа терапии установлен частичный ответ. В дальнейшем была продолжена стандартная протокольная терапия, в том числе ВДХТ по схеме треосульфан/мелфалан с ауто-ТГСК, ЛТ на область остаточной первичной опухоли (в СОД 21 Гр), постконсолидационная терапия с применением 13-цис-Ретиноевой кислоты и динутуксимаба бета.

После завершения постконсолидационной ИТ при контрольных обследованиях отмечено появление множественных узловых образований по оболочкам головного и спинного мозга (рис. 5). При неврологическом осмотре патологии не выявлено. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ патологического накопления радиофармпрепарата достоверно выявлено не было. В целях верификации процесса проведено хирургическое вмешательство в объеме микрохирургического удаления объемного узлового образования оболочек спинного мозга на уровне Th8–10 с нейрофизиологическим мониторингом. По данным гистологического исследования подтверждена прогрессия НБ с изолированным поражением оболочек головного и спинного мозга. При неоднократных исследованиях ликвора опухолевые клетки обнаружены не были.

Проведено повторное дополнительное молекулярно-генетическое исследование опухоли в рецидиве заболевания — при цитогенетическом исследовании методом FISH в 50 % ядер обнаружена делеция хромосомного региона 11q23. Амплификация генов MYCN и ALK и делеции хромосомного региона 1p36 не обнаружены. В 38 % ядер соотношение сигналов от гена MYCN к контрольному региону составляет 1,5–3, что соответствует понятию gain. Таким образом, молекулярно-генетический профиль опухоли остался прежним. В ходе проведения NGS в ткани опухоли не были обнаружены онкогенные варианты, в том числе и нонсенс-мутация в гене ATRX, которая была выявлена в ткани первичной опухоли.

В качестве терапии второй линии была выбрана схема с применением препаратов бевацизумаб, иринотекан, темозоломид, также после установления резервуара Оммая инициировано интравентрикулярное введение топотекана. Контрольные обследования после 4 курсов противорецидивной ПХТ показали стабилизацию заболевания (рис. 6).

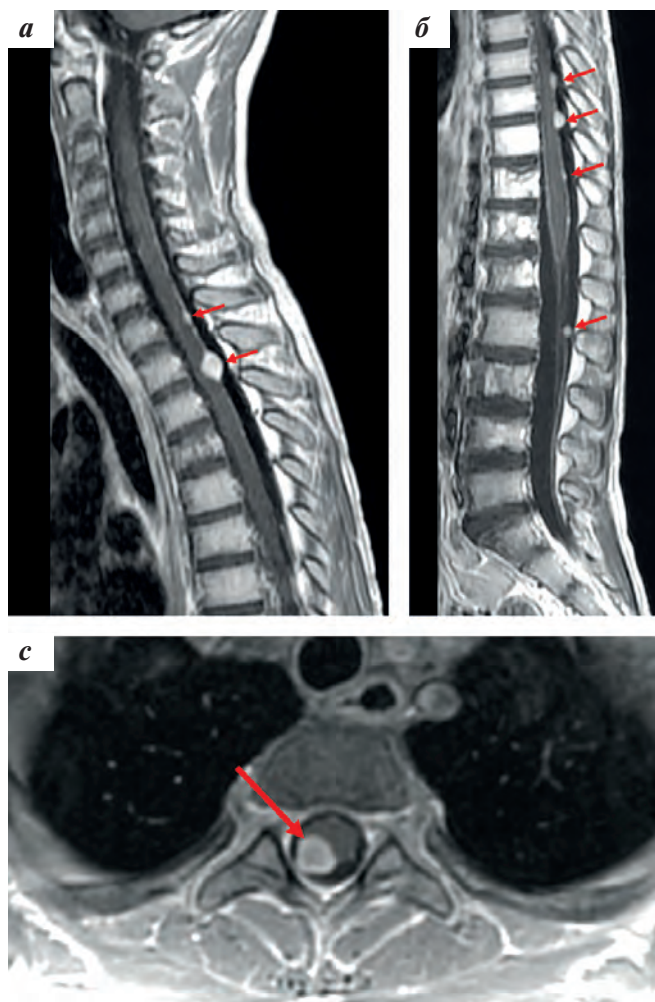


Рис. 5. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной (а, б) и аксиальной (в) проекциях пациента № 3 на момент верификации ЛМР заболевания. По оболочкам спинного мозга определяются множественные солидные опухолевые образования (указаны красными стрелками), накапливающие контрастный препарат. Наиболее крупное из них расположено на уровне Th3 на аксиальных сканах (в), хорошо видны оболочечное расположение опухолевого узла и локальная компрессия задне-правого контура спинного мозга

Fig. 5. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in the sagittal (a, б) and axial (в) projection of patient No. 3 at the time of verification of the leptomeningeal recurrence of the disease. Multiple solid tumors are detected along the meninges of the spinal cord (indicated by red arrows) accumulating contrast. The largest of them is located at the Th3 level on axial scans (в), the leptomeningeal location of the tumor node and local compression of the posterior-right contour of the spinal cord are clearly visible

Следующим этапом пациенту проведено КСО в СОД 36 Гр. По результатам контрольных обследований через месяц после завершения КСО и суммарно 6 курсов противорецидивной ПХТ отмечалась некоторая положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов по оболочкам спинного мозга.

В связи с выраженной гематологической токсичностью после проведения ЛТ следующим этапом пациенту инициирована монотерапия темозоломидом. По восстановлении гемопоэза ребенку рекомендовано продолжение специфической терапии по схеме иринотекан/темозоломид. На момент публикации пациент жив без ПЗ 182 дня от констатации ЦНС-рецидива заболевания (рис. 7).



Рис. 6. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной проекции пациента № 3. На контрольных МРТ после 4 курсов противорецидивной терапии по оболочкам спинного мозга сохраняются множественные стабильные опухолевые солидные узлы (указаны красными стрелками), интенсивно накапливающие парамагнетик, без динамики. Наиболее крупный очаг расположен на уровне Th3, с сужением позвоночного канала на данном уровне и теми же признаками компрессии спинного мозга

Fig. 6. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in sagittal projection of patient No. 3. On control MRI scans, after 4 courses of anti-relapse therapy, multiple stable solid tumor nodules (indicated by red arrows) persist along the spinal cord meninges, intensively accumulating paramagnetic material, without dynamics. The largest focus is located at the Th3 level, with narrowing of the spinal canal at this level and, as before, signs of spinal cord compression are clearly visible



Рис. 7. МРТ спинного мозга в T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной проекции пациента № 3. На контрольных исследованиях после проведения КСО и 6 курсов противорецидивной терапии по оболочкам спинного мозга сохраняются множественные опухолевые солидные узлы, интенсивно накапливающие парамагнетик, с уменьшением размеров всех очагов. Наиболее крупный очаг на уровне Th3 (указан красной стрелкой) уменьшился на 50% (размеры после лечения составили 6 × 5 × 9 мм, V — 0,14 см³ (размеры до лечения — 9 × 7 × 10 мм, V — 0,33 см³))

Fig. 7. MRI of the spinal cord in T1WI contrast enhanced in sagittal projection of patient No. 3. In control studies after craniospinal irradiation and 6 courses of anti-relapse therapy, multiple solid tumor nodules persist along the membranes of the spinal cord, intensively accumulating paramagnetic, with a decrease in the size of all foci. The largest focus at the Th3 level (indicated by the red arrow) decreased by 50% (dimensions after treatment up to 6 × 5 × 9 mm, V = 0.14 cm³ (before treatment — 9 × 7 × 10 mm, V = 0.33 cm³))

Обсуждение

НБ является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, при этом около 50 % пациентов изначально стратифицируются в группу ВР. Интенсивная мультимодальная терапия позволила улучшить общую выживаемость (ОВ), однако несмотря на это приблизительно 50 % больных группы ВР сталкиваются с рецидивом заболевания [3]. В то же время благодаря интенсификации лечения и применению ИТ GD2-направленными моноклональными антителами в первой линии удастся лучше контролировать опухолевый процесс. Бессобытийная выживаемость больных из групп наблюдения и промежуточного риска составляет $97,7 \pm 2,2$ % и 88 ± 2 % соответственно, таким образом, даже пациенты с изначально благоприятным прогнозом могут столкнуться с рецидивом заболевания [8].

В группе ВР рецидивы заболевания чаще имеют метастатический характер с поражением костей скелета и КМ. Современные методы визуализации (КТ и МРТ) позволяют более точно и на более ранних сроках выявлять патологические изменения у пациентов как на этапах терапии, так и на этапах динамического наблюдения, в том числе локализованные в редких анатомических зонах, таких как ЦНС. Это дает возможность своевременно инициировать противорецидивную терапию.

Поражение ЦНС при НБ является редким событием даже при рецидиве заболевания и может включать как поражение вещества, так и оболочек головного и спинного мозга. Согласно разным данным, частота встречаемости ЦНС-рецидивов составляет 2,3–21 % [3, 4, 9, 10]. Некоторые исследования показали, что метастазы в ЦНС чаще развиваются в первые 18 мес после постановки диагноза, а предполагаемый риск составляет 8 % в течение 3 лет [11].

В то же время результаты лечения ЦНС-рецидивов при НБ крайне неудовлетворительные. ОВ составляет менее 6 мес, и только 10 % пациентов переживают порог в 36 мес — этот результат существенно не улучшился в период с 1977 по 2017 г. [12]. Риск метастазирования в ЦНС связан как с первоначальными характеристиками пациента (женский пол), так и с особенностями заболевания (амплификация *MUCN*, метастазы в печень, > 1 компартмента метастазирования) и не зависит от предшествующей ВДХТ или ИТ [4]. Большая часть ЦНС-рецидивов (90 %) манифестирует с неврологической симптоматики (внутричерепная гипертензия, судороги и др.) [4], однако заболевание может быть обнаружено при рутинном контрольном обследовании, никаким образом не проявляя себя до этого клинически [9].

ЛМР НБ группы ВР представляют собой еще более редкое (0,6 % всех случаев рецидивов и 13 % ЦНС-рецидивов) [4], но крайне агрессивное событие, существенно влияющее на ОВ пациентов. Несмотря на значительный прогресс в лечении НБ, выживаемость пациентов с ЛМР остается крайне низкой, а терапевтические подходы ограничены.

Диагностика ЛМР является сложной задачей ввиду отсутствия специфической симптоматики. Основными методами являются МРТ ЦНС с контрастным усилением и цитологическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако МРТ не всегда позволяет выявить мелкие очаги диффузного лептоменингеального поражения, а цитология ЦСЖ может оказаться ложноотрицательной, в связи с чем рекомендовано проводить люмбальную пункцию двукратно, что значительно повышает чувствительность метода [13]. В целях как можно более ранней диагностики поражения ЦНС в рамках алгоритма динамического наблюдения, принятого в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пациентам рекомендовано проведение МРТ головного каждые 6 мес после завершения индукционной ПХТ и МРТ спинного мозга — по показаниям.

Также крайне важным является получение материала для проведения гистологического и молекулярно-генетического исследований на ткани рецидивной опухоли в целях поиска таргетируемых aberrаций, поскольку генетический профиль опухоли может изменяться в рецидиве заболевания, что является следствием прогрессивно нарастающей генетической нестабильности новообразования [14]. К сожалению, во многих случаях ЛМР получение материала для проведения молекулярно-генетического исследования является затруднительным.

Терапия ЛМР НБ является не менее сложной задачей, так как необходимо использование препаратов, которые способны проникать через ГЭБ, к примеру, схем иринотекан/темозолomid, топотекан/темозолomid. Кроме того, рекомендовано использование интратекальной ХТ: существует сообщение о достижении полного ответа на фоне применения интратекальной ХТ топотеканом у пациента с рецидивирующим ЛМР после неэффективности внутривенного введения препарата [15]. Современные терапевтические стратегии включают также таргетную терапию, направленную на молекулярные мишени, характерные для НБ, такие как aberrации в гене *ALK*, при генетической верификации которых рекомендовано рассмотреть включение в терапию *ALK*-ингибиторов, проникающих через ГЭБ (лорлатиниб, алектиниб) [16].

В качестве методов локального контроля, если это реализуемо, рекомендовано проведение нейрохирургического вмешательства. Современные хирургические подходы к лечению неопластического менингита могут включать в себя резекцию опухоли, если это поражение является очаговым, или размещение желудочковых резервуаров для облегчения проведения интратекальной ХТ, постановки вентрикулоперитонеальных шунтов при развитии гидроцефалии [17].

Чаще всего в качестве локального контроля над заболеванием при лептоменингеальном поражении используется ЛТ, так как НБ является высокочувствительной к облучению опухолью. Для терапии могут использоваться такие методики, как ЛТ на всю область головного мозга, стереотаксическая радиохirurgия, КСО и др. [18].

Также существуют публикации об успешности проведения радиоиммунотерапии с использованием моноклональных антител, меченных радиоактивными изотопами, вводимых интратекально. В одном из исследований ЛТ (в СОД 10,8–21,6 Гр) проводилась пациентам дважды в день в течение 3 нед. Семнадцать из 21 участника оставались живы на момент публикации статьи, все без признаков ПЗ в ЦНС [19]. По данным исследователей, выживаемость пациентов, получавших данную терапию по поводу ЦНС-рецидива НБ, заметно выросла (медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 года) по сравнению с другими данными [20]. В настоящее время завершена II фаза исследования.

Одним из открытых вопросов остается необходимость добавления ИТ к основному пулу препаратов. Динутуксимаб бета является химерным моноклональным анти-GD2-антителом, которое уже классически применяется в качестве постконсолидационного лечения у пациентов с НБ группы ВР в терапии первой линии. Препарат также хорошо себя зарекомендовал в лечении рецидивов заболевания, однако его роль в терапии рецидивов с поражением ЦНС неоднозначна. Из-за своей структуры и размера динутуксимаб бета не проникает через ГЭБ. Однако вне зависимости от того, происходит ли прямое воздействие препарата на ЦНС или нет, консолидирующая ИТ динутуксимабом бета может быть полезна для лечения других проявлений опухоли и минимизации остаточной болезни в компартментах вне ЦНС [3].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные описанным нами пациентам, демонстрируют исходно неблагоприятный молекулярно-генетический профиль опухоли, выражающийся в наличии прогностически неблагоприятных цитогенетических маркеров, таких как амплификация гена *MYCN* и делеция 11q23. Проведение NGS позволяет обнаружить в большей части случаев потенциальную мишень для таргетной терапии, что является крайне актуальным для таких пациентов ввиду ограниченности терапевтических опций. В приведенных случаях наиболее часто были обнаружены миссенс-мутации в гене *ALK*, таргетируемость которых изучена наиболее широко у пациентов с НБ, и, соответственно, которые выступают основанием для возможной интенсификации терапии.

Вместе с тем обнаружение активирующих мутаций в гене *ALK* при НБ выступает не только как терапев-

тическая опция, но и как прогностический фактор, особенно при активации механизмов, способствующих поддержанию длины теломера, к которым, в частности, относятся амплификация *MYCN* и аберрации в гене *ATRX*. В 2 приведенных нами случаях сочетание этих 2 генетических факторов сопровождало крайне агрессивное течение заболевания.

Интересным выступает и третий клинический случай, при котором в ткани опухоли в дебюте заболевания были выявлены делеция 11q23 и мутация в гене *ATRX*, генетические события более распространенные у подростков и взрослых с НБ, и характеризующие индолентное течение заболевания. При этом в ткани опухоли данного пациента в рецидиве заболевания аберрация в гене *ATRX* была утрачена и не было выявлено других маркеров неблагоприятного прогноза, что может характеризовать иную субпопуляцию опухоли, из которой развился рецидив заболевания. Данный факт подчеркивает необходимость исследования ткани опухоли в текущем рецидиве заболевания, однако проведение биопсии при лептоменингеальном поражении НБ практически невозможно. Учитывая тот факт, что рецидив развивается из пула наиболее агрессивных клеток НБ, при обнаружении соответствующих мутаций в ткани первичной опухоли возможно применение соответствующих терапевтических опций и в рецидиве/ПЗ. Эволюцию значимых генетических изменений в ходе рецидива/ПЗ демонстрирует клинический случай № 2, где отмечено не только сохранение мутации в гене *ALK*, выявленной в первичной опухоли, но и появление нового генетического события в гене *TP53*.

Заключение

В данной статье описаны редкие клинические случаи рецидивов НБ группы ВР в ЦНС с изолированным лептоменингеальным поражением, а также представлен случай ранней диагностики и успешный опыт применения комбинированной системной и интравентрикулярной ХТ в сочетании с КСО, позволивший добиться стабилизации и длительной выживаемости без ПЗ. Возможность развития ЦНС-рецидивов при НБ демонстрирует важность проведения контрольных обследований пациентов группы ВР, выполнения углубленного молекулярно-генетического исследования ткани опухоли в рецидиве заболевания, а также мультидисциплинарного подхода в терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ликарь Ю.Н., Коновалов Д.М., Дубровина М.Э., Щербakov А.П., Друй А.Е., Андреева Н.А., Шарлай А.С. Нейробластома у детей и подростков: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика. М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2024. 104 с. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Likar Yu.N., Konovalov D.M., Dubrovina M.E., Shcherbakov A.P., Druy A.E., Andreeva N.A., Sharlay A.S. Neuroblastoma in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and diagnosis. M.: Federal State Budgetary Institution "Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 104 p. (In Russ.).]
2. Matthay K.K., Valteau-Couanet D. High-risk neuroblastoma and current protocols. In: Neuroblastoma. Cham: Springer, 2020. Pp. 213–35. doi: 10.1007/978-3-030-18396-7_12.
3. Fladt T., Ebinger M., Schreiber M., Ladenstein R.L., Simon T., Lode H.N., Hero B., Schuhmann M.U., Schäfer J., Paulsen F., Timmermann B., Eggert A., Lang P. Multimodal therapy with consolidating haploidentical stem cell transplantation and dinutuximab beta for patients with high-risk neuroblastoma and central nervous system relapse. J Clin Med. 2023;12(19):6196. doi: 10.3390/jcm12196196.
4. Berlanga P., Pasqualini C., Pötschger U., Sangüesa C., Castellani M.R., Cañete A., Luksch R., Elliot M., Schreier G., Kropf M., Morgenstern D., Papadakis V., Ash S., Ruud E., Brock P., Wiecek A., Kogner P., Trahair T., Ambros P., Boterberg T., Castel V., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL1/SIOPEN trial experience. Eur J Cancer. 2021;144:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.020.
5. Шаманская Т.В. Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023. [Shamanskaya T.V. Optimization of therapy for high-risk neuroblastoma in children and adolescents. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2023. (In Russ.).]
6. 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.
7. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry 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.
8. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom 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.J., 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.
9. Wiecek A., Stefanowicz J., Hennig M., Adamkiewicz-Drozynska E., Stypinska M., Dembowska-Baginska B., Gamrot Z., Woszczyk M., Geisler J., Szczepanski T., Skoczen S., Ussowicz M., Pogorzala M., Janczar S., Balwierz W. Isolated central nervous system relapses in patients with high-risk neuroblastoma: clinical presentation and prognosis. BMC Cancer. 2022;22(1):701. doi: 10.1186/s12885-022-09776-x.
10. Simon T., Berthold F., Borkhardt A., Kremens B., De Carolis B., Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. Pediatr Blood Cancer. 2011;56(4):578–83. doi: 10.1002/pbc.22693.
11. Paulino A.C., Nguyen T.X., Barker J.L. Brain metastasis in children with sarcoma, neuroblastoma, and Wilms' tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(1):177–83. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00502-9.
12. Berthold F., Hömberg M., Baadsgaard O. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system: survival analyses from the German Childhood Cancer Registry and the literature. J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):10555. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10555.
13. García Molina E., Penas-Prado M. Neoplastic meningitis in solid tumours: updated review of diagnosis, prognosis, therapeutic management, and future directions. Neurologia (Engl Ed). 2022;37(9):794–805. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.10.009.
14. Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Гегелия Н.В., Абасов Р.Х., Усман Н.Ю., Качанов Д.Ю., Друй А.Е. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(4):18–30. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30. [Andreeva N.A., Shamanskaya T.V., Gegeliya N.V., Abasov R.Kh., Usman N.Yu., Kachanov D.Yu., Druy A.E. Comparative analysis of the genetic profile of neuroblastoma at diagnosis, relapse or disease progression. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(4):18–30. (In Russ.).]
15. Sirachainan N., Visudtibhan A., Tuntiyatarn L., Pakakasama S., Chuansumrit A., Hongeng S. Favorable response of intraommay topotecan for leptomeningeal metastasis of neuroblastoma after intravenous route failure. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(1):169–72. doi: 10.1002/pbc.20848.
16. Pastorino F., Capasso M., Brignole C., Lasorsa V.A., Bensa V., Perri P., Cantalupo S., Giglio S., Provenzi M., Rabusin M., Pota E., Cellini M., Tondo A., De Ioris M.A., Sementa A.R., Garaventa A., Ponzoni M., Amoroso L. Therapeutic targeting of ALK in neuroblastoma: experience of Italian precision medicine in pediatric oncology. Cancers (Basel). 2023;15(3):560. doi: 10.3390/cancers15030560.
17. Volkov A.A., Filis A.K., Vrionis F.D. Surgical treatment for leptomeningeal disease. Cancer Control. 2017;24(1):47–53. doi: 10.1177/107327481702400107.
18. Frechette K.M., Breen W.G., Brown P.D., Sener U.T., Webb L.M., Routman D.M., Laack N.N., Mahajan A., Lehrer E.J. Radiotherapy and systemic treatment for leptomeningeal disease. Biomedicine. 2024;12(8):1792. doi: 10.3390/biomedicine12081792.
19. Kramer K., Kushner B.H., Modak S., Pandit-Taskar N., Smith-Jones P., Zanzonico P., Humm J.L., Xu H., Wolden S.L., Souweidane M.M., Larson S.M., Cheung N.-K.V. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. J Neurooncol. 2010;97(3):409–18. doi: 10.1007/s11060-009-0038-7.
20. Kramer K., Pandit-Taskar N., Kushner B.H., Zanzonico P., Humm J.L., Tomlinson U., Donzelli M., Wolden S.L., Haque S., Dunkel I., Souweidane M.M., Greenfield J.P., Tickoo S., Lewis J.S., Lyashchenko S.K., Carrasquillo J.A., Chu B., Horan C., Larson S.M., Cheung N.-K.V., Modak S. Phase 1 study of intraventricular ¹³¹I-omburtamab targeting B7H3 (CD276)-expressing CNS malignancies. J Hematol Oncol. 2022;15(1):165. doi: 10.1186/s13045-022-01383-4.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2025. Принята в печать: 19.05.2025.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2025. Accepted for publication: 19.05.2025.