

Резолюция Совета экспертов «Нейробластома высокого риска. Навигация по лабиринтам накопленного опыта»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Нейробластома высокого риска. Навигация по лабиринтам накопленного опыта». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):124–7.

Resolution of the Council of Experts “High-risk neuroblastoma. Navigating the labyrinth of experience”

For citation: Resolution of the Council of Experts “High-risk neuroblastoma. Navigating the labyrinth of experience”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):124–7.

6 июня 2025 г. в Минске (Республика Беларусь) состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие детские онкологи-гематологи обсудили текущие достижения и перспективы иммунотерапии (ИТ) нейробластомы (НБ) группы высокого риска в целях дальнейшего улучшения результатов лечения этого заболевания в России.

Участники совещания:

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный научный сотрудник Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член президиума РОДОГ;

Волкова Алина Рамиловна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и заведующая детским онкологическим отделением № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Казанцев Анатолий Петрович, д.м.н., врач-детский онколог, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ;

Кубиров Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»;

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга;

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Фечина Лариса Геннадьевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии, почетный член РОДОГ;

Шаманская Татьяна Викторовна, д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены важные аспекты терапии препаратом динутуксимаб бета — от химиоиммунотерапии первичных больных с НБ высокого риска в индукции до химиоиммунотерапии рефрактерных форм и рецидивов заболевания. Были обсуждены следующие ключевые вопросы:

1. Эффективность химиоиммунотерапии в индукции

Эксперт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Т.В. Шаманская представила предварительные данные протокола NB-HR-2023 (применение химиоиммунотерапии на этапе индукционной терапии), подчеркнув, что 38 % пациентов имели делецию 11q (неблагоприятный прогностический фактор), однако 40 % достигли полного ответа, что свидетельствует об эффективности терапии. Второй важной задачей является оценка токсичности индукционной химиоиммунотерапии. На сегодняшний день на основании полученного опыта сформировалось понимание, что этот вид лечения выполним и хорошо переносится при условии проведения адекватной сопроводительной терапии. Необходима определенная настроенность онкологической команды, службы инфекционного контроля и готовность реанимационной бригады.

Эксперты НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России А.П. Казанцев и М.В. Рубанская сообщили о 88 % общей частоте ответа у инициально включенных в протокол индукции пациентов, 40 % из которых имели амплификацию *MYCN*, 80 % — делецию 1p36 и 55 % — делецию 11q, также отметив хорошую переносимость лечения — ни одному из больных не потребовалось прерывание терапии или редукция дозы динутуксимаба бета.

Также эксперты всех центров отметили, что не сталкиваются с проблемами при аферезе у пациентов, проходящих химиоиммунотерапию в индукции.

Представленные данные моноцентровых и мультицентровых исследований подчеркнули важность оценки ответа по единым критериям (полный, очень хороший, частичный ответ, стабилизация). Отмечена необходимость гармонизации методов оценки ответа, включая визуализацию (метайодбензилгуанидин (МЙБГ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томо-

графией (ПЭТ/КТ), меченый изотопом ^{18}F синтетический аналог аминокислоты L-дигидроксифенилаланина (^{18}F -ДОФА)). Эксперты М.Б. Белогурова и Л.Г. Фечина привлекли внимание участников к тому, что необходимо создание объединенной мультицентровой экспертной группы, состоящей из врачей радиоизотопной диагностики, рентгенологов и детских онкологов, которые давали бы унифицированную оценку ответа пациентов на индукционную химиоиммунотерапию.

Большое внимание в рамках дискуссии было посвящено доступности ИТ в кратчайшие сроки, а именно возможным решениям проблемы фактического наличия препарата динутуксимаб бета в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Участники Совета согласились, что необходимо, чтобы в каждом лечебном учреждении, проводящем химиоиммунотерапию, в наличии был запас препарата динутуксимаб бета. Для решения этой проблемы К.И. Киргизов рекомендовал принять во внимание опыт обеспечения другими препаратами, в частности препаратами для лечения лейкозов и реакции «трансплантат против хозяина», и использовать возможность перераспределения препарата между центрами.

2. Лечение рецидивов и рефрактерных форм нейробластомы

В данном блоке были обсуждены стратегии повторного применения ИТ (химиоиммунотерапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подчеркнута роль молекулярной диагностики и оценки экспрессии GD2 для выбора терапии. Рассмотрены варианты консолидации ответа (поддерживающая терапия, тандемная трансплантация). Также детально обсуждены случаи рефрактерного течения заболевания и необходимость выработки стандартов для повторного назначения ИТ в ситуациях рецидива.

Дискуссию открыл И.В. Казанцев, обозначив в своем сообщении основные тезисы для обсуждения, — подходы к назначению ИТ пациентам с поздними рецидивами, улучшение существующих схем терапии, проблема раннего обнаружения рецидива и последующие стратегии лечения.

Все эксперты согласились, что необходимо выработать стандарты для повторного назначения ИТ в ситуациях как раннего, так и позднего рецидива НБ.

Для пациентов с НБ, получавших в постконсолидации ИТ динутуксимабом бета, в случае развития рецидива заболевания возможно проведение химиоиммунотерапии как более эффективной схемы лечения второй линии, чем применение только полихимиотерапии. При наличии у больных тяжелой сопутствующей патологии и побочных эффектов необходимо обсуждение использования различных базовых режимов химиотерапии с потенциально лучшим профилем токсичности для каждого конкретного пациента. С.А. Кулева отметила, что проведение гаплоидентичной трансплантации и последующей активной ИТ может быть дополнительным методом, влияющим на достижение лучшего прогноза у пациентов с рецидивами. Была также рассмотрена возможность дополнения терапевтических режимов МЙБГ-терапией при условии возвращения доступности данного вида лечения.

Участники обсудили вопросы повторного назначения и продолжительности ИТ, решив объединить данные из различных центров о больных, получивших более 5 курсов лечения. Эксперты поддержали мнение Д.Ю. Качанова, который отметил, что скорость достижения ответа (на каком цикле терапии появляется эффект) критически важна для определения оптимального числа курсов динутуксимаба бета у конкретного пациента.

Экспертная группа отметила необходимость ранней диагностики рецидива и посттрансплантационного мониторинга, в частности ранних рецидивов в центральную нервную систему, через внедрение в рутинную клиническую практику магнитно-резонансной томографии головного мозга. Были предложены перспективные направления работы: внедрение новых методов диагностики рецидивов (более широкое применение ^{18}F -ДОФА, жидкостная биопсия), изучение комбинаций ИТ с таргетными препаратами (лорлатиниб), развитие исследований минимальной остаточной болезни (МОБ) при НБ и углубление молекулярной диагностики для пациентов с НБ для выявления неблагоприятных прогностических факторов и потенциальных новых мишеней.

3. Эксперты также обсудили вопросы практического опыта проведения ИТ, а также сложности, с которыми может столкнуться ЛПУ — от дефицита инфузионного оборудования (перфузоры, инфузоматы) из-за высокой нагрузки на отделение, дополнительной нагрузки на персонал во время длительных инфузий до логистики и финансирования (рост стоимости расходных материалов, сложности с обновлением имеющегося оборудования, возможность проведения МЙБГ-диагностики и ПЭТ/КТ).

Эксперты отметили, что, несмотря на первоначальные опасения (включая риски, требующие реанимационного наблюдения), за 6 лет применения ИТ, например, в Морозовской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения города Москвы не зафиксировано случаев, потребо-

вавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, а улучшение переносимости ИТ с каждым курсом позволяет рассматривать даже амбулаторное ведение пациентов на ее поздних этапах.

Эксперты подробно обсудили инфекционные риски и антибактериальную терапию для пациентов с НБ, проходящих мультимодальное лечение, а также следующие алгоритмы:

- лихорадка на фоне ИТ требует дифференциальной диагностики с инфекционными осложнениями;
- эскалация антибиотикотерапии (переход на вторую линию при сохранении лихорадки $> 24\text{--}48$ ч с момента начала антибактериальной терапии первой линии и при повышении показателя прокальцитонина (ПКТ) > 1 нг/мл и/или С-реактивного белка (СРБ) > 100 мг/л;
- рекомендации по стартовой эмпирической комбинации антибактериальных препаратов у пациентов с длительной аплазией (> 7 дней) с дальнейшим переходом на комбинацию антибиотиков по результатам микробиологических посевов, включая комбинации с колистином (с учетом локальных данных по резистентности);
- ПКТ и СРБ могут оставаться повышенными при отсутствии инфекции у пациентов с массивными опухолями (требует осторожной интерпретации и мультидисциплинарного обсуждения);
- риски развития инфекций для ослабленных пациентов после высокодозной полихимиотерапии, трансплантации костного мозга и на ИТ могут быть минимизированы внедрением унифицированных локальных стандартных операционных процедур по антимикробной терапии (с публикацией в рецензируемых журналах), усилением мониторинга длительности аплазии как ключевого фактора инфекционных рисков.

Резолюция Совета экспертов:

А. Развитие подходов к диагностике и терапии НБ группы высокого риска:

1. Требуется унификация критериев ответа на терапию у детей с НБ:

Руководителям экспертной группы создать рабочую группу для разработки консенсусных критериев оценки ответа при лечении НБ.

2. Необходимо развитие референс-центров, а также инновационных методов диагностики, включая диагностику МОБ, проведение молекулярно-генетических исследований, внедрение новых методов визуализации.

3. Необходима оптимизация протоколов противорецидивного лечения, в том числе с точки зрения увеличения количества курсов ИТ.

Б. Научно-образовательные инициативы:

1. Требуется проведение вебинаров с разбором клинических случаев с применением ИТ, РОДОГ совместно с экспертами подготовить список тем.

2. Необходимо включение модуля по ИТ НБ в программу повышения квалификации врачей.

В. Организационные аспекты:

1. Требуется запуск проекта по резерву препарата динутуксимаб бета для увеличения доступности (формирование резерва и процесс перераспределения между центрами).

2. На предстоящем Конгрессе РОДОГ обратить внимание специалистов на доступность ИТ.

Заключение

Совет экспертов подтверждает значимость ИТ в лечении НБ на всех этапах терапии и поддерживает дальнейшее развитие мультидисциплинарного подхода для улучшения ее результатов. Рекомендуется

продолжать изучение оптимального количества курсов динутуксимаба бета, в том числе необходимость увеличения количества курсов при наличии ответа на терапию. Эксперты подчеркивают необходимость комплексного мультицентрового подхода к диагностике и терапии НБ, важность обмена опытом между центрами, занимающимися лечением НБ, на всех этапах терапии — от индукционного до терапии рецидивов и рефрактерных форм.

Целесообразно дальнейшее развитие мультицентровых исследований для стандартизации подходов к диагностике и лечению НБ, в частности создание межрегиональных центров компетенций для аккумуляции пациентов из близлежащих регионов.