

Результаты лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения с локализацией опухоли в заднем средостении

Т.В. Шаманская¹, Д.Д. Кисурина², О.И. Быданов¹, И.Г. Хамин¹, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рошин¹, Н.А. Андреева¹, Г.В. Терещенко¹, А.П. Щербаков¹, Ю.Н. Ликарь¹, Кайлаш¹, Е.Д. Киреева¹, Д.Г. Ахаладзе¹, С.Р. Тальпов¹, Н.Г. Ускова¹, А.Е. Друй¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Введение. Нейробластома (НБ) с локализацией первичной опухоли в заднем средостении представляет собой уникальную подгруппу, характеризующуюся более частым развитием жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), таких как эпидуральная компрессия (ЭК) и дыхательная недостаточность, но хорошим отдаленным прогнозом. Изучение результатов терапии первой линии, подходов к диагностике и лечению рецидивов НБ, локализованной в средостении, представляет актуальную задачу детской онкологии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с НБ группы наблюдения (низкого риска) с локализацией опухоли в заднем средостении, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 01.2012 по 09.2024 (152 мес). Определение группы риска и терапия проводились в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004. Выполнен анализ методов выявления рецидивов/прогрессии заболевания, их характеристики, подходов к терапии и отдаленных результатов лечения.

Результаты. В исследование были включены 146 пациентов с НБ, локализованной в заднем средостении, что составило 21,6 % всех пациентов с НБ группы низкого риска, зарегистрированных в исследовательской базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за указанный период наблюдения. Медиана возраста на момент постановки первичного диагноза НБ составила 19,6 месяцев (диапазон 0,5–132,5 месяца), преобладали лица женского пола (соотношение мальчики:девочки — 1:1,2). У большинства пациентов изначально была установлена 2-я стадия заболевания (85/146; 58,2 %). Полихимиотерапия первой линии проведена 38/146 (26,0 %) больным при наличии ЖУС, чаще за счет ЭК. Лучшее хирургическое лечение в объеме циторедукции с макроскопически остаточным компонентом выполнено 87/146 (59,6 %) больным. В 24/146 (16,4 %) случаях были выявлены рецидив/прогрессия заболевания, преимущественно при проведении планового динамического обследования (при выполнении визуализационных методов у 18/24 (75,0 %) больных), медиана времени от постановки первичного диагноза до развития рецидива/прогрессии составила 7,8 мес (диапазон 3,0–25,3 мес). Рецидив/прогрессия чаще носили локальный характер (18/24; 75,0 %). У 93,0 % (14/15) пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания, которым ретроспективно было выполнено углубленное молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA), выявлены сегментарные хромосомные aberrации с медианой 3 aberrации на пациента (разброс 0–6). Наиболее часто выявлялись увеличение числа копий gain 17q (n = 11), gain 2p (n = 8), делеция 3p (n = 6), 11q (n = 5), 4q (n = 4). Пятилетняя бессобытийная выживаемость у пациентов с медиастинальной НБ группы низкого риска составила 79,1 ± 4,0 %, наиболее высокие показатели отмечены у больных с 1-й стадией (90,0 ± 6,0 %) (p = 0,1932). Пятилетняя общая выживаемость — 95,0 ± 2,1 %. Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессии НБ — 18,7 ± 3,5 %, летального исхода — 2,8 ± 1,4 %. От прогрессии заболевания умер только 1 пациент, 5 больных погибли от осложнений терапии.

Выводы. Пациенты с НБ группы наблюдения (низкого риска) с локализацией опухоли в средостении имеют высокие показатели выживаемости независимо от возраста или стадии, в том числе после развития рецидива/прогрессии заболевания. Большинству пациентов в первой линии терапии было достаточно проведения только хирургического этапа лечения, и данная стратегия позволяет сократить риск смерти от осложнений терапии без снижения общей выживаемости. Однако пациентам с наличием ЭК и дыхательной недостаточности может быть показано проведение химиотерапии для купирования ЖУС. На этапах катamnестического наблюдения показано выполнение всего плана динамического обследования для своевременного выявления рецидива/прогрессии заболевания. Предиктивным фактором развития рецидива/прогрессии и ответа на лечение может служить молекулярно-генетический профиль опухоли, что подчеркивает необходимость внедрения методов углубленной молекулярной диагностики (MLPA) всем пациентам с НБ группы наблюдения (низкого риска).

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа наблюдения, рецидив, прогрессия, химиотерапия

Для цитирования: Шаманская Т.В., Кисурина Д.Д., Быданов О.И., Хамин И.Г., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Андреева Н.А., Терещенко Г.В., Щербаков А.П., Ликарь Ю.Н., Кайлаш, Киреева Е.Д., Ахаладзе Д.Г., Тальпов С.Р., Ускова Н.Г., Друй А.Е., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Результаты лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения с локализацией опухоли в заднем средостении. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):22–38.

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>
Д.Д. Кисурин: врач-ординатор по специальности «детская онкология» РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: Darya.Kisurina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>
О.И. Быданов: научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Oleg.Budanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
И.Г. Хамин: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Igor.Khamin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>
Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Kononov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Vitaly.Roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nataliya.Andreeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
Г.В. Терещенко: к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгенологии, руководитель отдела лучевой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Tereshenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-054>
Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
Кайлаш: к.м.н., врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Kailash@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>
Е.Д. Киреева: врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Elena.Kireeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>
Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Ahaladze@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
С.Р. Талыпов: к.м.н., руководитель отдела торакальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Sergey.Talypov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>
Н.Г. Ускова: к.м.н., старший научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nataliya.Uskova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexander.Druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Nikolay.Grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Д.Ю. Качанов: д.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Вклад авторов

Т.В. Шаманская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, формирование базы данных, написание текста рукописи, редактирование клинического и научного материала, составление резюме
Д.Д. Кисурин: формирование базы данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
О.И. Быданов: статистическая обработка данных
И.Г. Хамин, Д.М. Коновалов, В.Ю. Рошин, Н.А. Андреева, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, Е.Д. Киреева, Д.Г. Ахаладзе, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, А.Е. Друй, Н.С. Грачев: анализ клинических данных, дополнение текста рукописи, научное редактирование текста
Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи

Results of treatment of patients with posterior mediastinal neuroblastoma in the observation group

T.V. Shamanskaya¹, D.D. Kisurina², O.I. Bydanov¹, I.G. Khamin¹, D.M. Kononov¹, V.Yu. Roshchin¹, N.A. Andreeva¹, G.V. Tereshchenko¹, A.P. Shcherbakov¹, Yu.N. Likar¹, Kailash¹, E.D. Kireeva¹, D.G. Akhaladze¹, S.R. Talypov¹, N.G. Uskova¹, A.E. Druy¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

Background. Neuroblastoma (NB) with primary tumor located in the posterior mediastinum is a unique subgroup characterized by a higher incidence of life-threatening complications, such as epidural compression (EC) and respiratory failure, yet it is associated with favorable long-term outcomes.

Materials and methods. The study included patients with low-risk posterior mediastinal NB treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between January 2012 and September 2024 (152 months). Patients were stratified into risk groups and managed according to the GPOH-NB2004 protocol. We evaluated relapse/progression detection methods, disease characteristics, treatment approaches, and long-term outcomes.

Results. The study included 146 patients with NB with primary tumor located in the posterior mediastinum, which is 21.6 % of all patients in the observation (low-risk) group registered in the research database of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The median age at diagnosis was 19.6 months (range 0.5–132.5 months) with a female predominance (male-to-female ratio 1:1.2). Most patients (85/146; 58.2 %) presented with stage 2 disease. 38/146 (26.0 %) patients received chemotherapy due to life threatening symptoms, primarily EC, while 87/146 (59.6 %) patients underwent best surgery in the volume of a macroscopic residual tumor. Relapse/progression occurred in 16.4 % (24/146), predominantly detected during routine follow-up imaging (18/24; 75.0 %), with a median time to relapse of 7.8 months (range 3.0–25.3 months). The majority of relapses/progressions were local (18/24; 75.0 %). In 93 % (14/15) of relapsed/progressed cases analyzed retrospectively, MLPA revealed segmental chromosomal aberrations (median 3 aberrations/patient; range 0–6). The most frequent alterations included 17q gain (n = 11), 2p gain (n = 8), and deletions in 3p (n = 6), 11q (n = 5),

and 4q ($n = 4$). The 5-year event-free survival in patients with mediastinal NB was $79,1 \pm 4,0 \%$, patients with stage 1 showing the highest survival rates ($90 \pm 6 \%$) ($p = 0.1932$). The 5-year overall survival was $95,0 \pm 2,1 \%$. The cumulative incidence of relapse/progression was $18.7 \pm 3.5 \%$, while treatment-related mortality was $2.8 \pm 1.4 \%$ (one death from disease progression; five from therapy toxicity).

Conclusions. Mediastinal NB is a prognostically favorable group, with excellent survival rates independent of age or stage. Most patients in the low-risk group achieved favorable outcomes, even after relapse/progression. For the majority of patients in the low-risk group, surgery only is sufficient, and this strategy allows to reduce the risk of mortality from the toxicity of therapy without reducing overall survival. However, chemotherapy remains critical for patients with life-threatening complications, such as EC and respiratory failure, which once again highlighting the challenges in managing this subgroup. Strict adherence to the entire follow-up plan during the period of catamnesis is essential for early relapse detection. The molecular profile of the tumor may predict relapses and treatment response, which underscores the need to integrate molecular diagnostic methods (MLPA) to all patients with NB in the low-risk group into routine diagnostics.

Key words: neuroblastoma, children, low-risk group, relapse, progression, chemotherapy

For citation: Shamanskaya T.V., Kisurina D.D., Bydanov O.I., Khamin I.G., Konovalov D.M., Roshchin V.Yu., Andreeva N.A., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Kailash, Kireeva E.D., Akhaladze D.G., Talypov S.R., Uskova N.G., Druy A.E., Grachev N.S., Kachanov D.Yu. Results of treatment of patients with posterior mediastinal neuroblastoma in the observation group. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):22–38.

Information about the authors

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

D.D. Kisurina: Resident Pediatric Oncologist of the Institute of Motherhood and Childhood N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: Darya.Kisurina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>

O.I. Bydanov: Researcher at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Oleg.Budanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

I.G. Khamin: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care No 1 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Igor.Khamin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

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

V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Vitaly.Roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 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: Nataliya.Andreeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department, Head of the Scientific Department of Radiology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Galina.Tereshchenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yuri.Likar@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Kailash: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department 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>

E.D. Kireeva: Radiologist Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Elena.Kireeva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dmitry.Ahaladze@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

S.R. Talypov: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracic Surgery Group, a Pediatric Surgeon at the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, e-mail: Sergey.Talypov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

N.G. Uskova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Nataliya.Uskova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Drui@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Nikolay.Grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), 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>

Authors' contributions
T.V. Shamanskaya: development of the research concept and design, data collection, formation of a database, writing the text of the article, editing of clinical and scientific materials, preparation of a summary

D.D. Kisurina: formation of a database, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation a list of references, writing the text of the article

O.I. Bydanov: statistical data processing

I.G. Khamin, D.M. Konovalov, V.Yu. Roshchin, N.A. Andreeva, G.V. Tereshchenko, A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar, Kailash, E.D. Kireeva, D.G. Akhaladze, S.R. Talypov, N.G. Uskova, A.E. Drui, N.S. Grachev: analysis of clinical data, addition of the text of the manuscript, scientific editing of the article

D.Yu. Kachanov: development of the research concept and design, scientific editing of the article

Conflict of interest. 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 самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на нее приходится 8 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. Наиболее частой локализацией первичной опухоли является область надпочечников/забрюшинное пространство (65 %), на 2-м месте находится заднее средостение. Большинство случаев НБ с локализацией опухоли в заднем средостении приходится на группу низкого риска [2–4].

Возраст, стадия заболевания, молекулярно-генетический профиль, гистологический подвариант и индекс ДНК (плоидность) опухоли являются прогностическими факторами при НБ, применяющимися для стратификации пациентов на группы риска и выбора тактики дальнейшего ведения [5, 6].

Около половины всех случаев НБ приходится на пациентов группы низкого риска (наблюдения), которые имеют самые высокие показатели выживаемости при минимальном терапевтическом воздействии. В большинстве случаев лечение в этой подгруппе ограничено только хирургическим вмешательством. Химиотерапия предусмотрена для пациентов с наличием жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), таких как эпидуральная компрессия (ЭК), абдоминальный компартмент-синдром, дыхательная недостаточность (ДН) и др. [7]. Несмотря на то что различные международные группы, занимающиеся лечением НБ, используют несколько отличающиеся критерии для стратификации на группы риска, в группу наблюдения (низкого риска), как правило, относят больных с локальными стадиями заболевания без амплификации гена *MYCN* или пациентов с особой метастатической формой заболевания в рамках 4S стадии при отсутствии в ткани опухоли амплификации гена *MYCN*.

Общая выживаемость (ОВ) в группе низкого риска высокая — достигает 90 % [6, 8]. Неблагоприятные события у этих пациентов могут быть обусловлены гибелью от токсичности терапии или развитием рецидива/прогрессии заболевания. Наиболее часто выявляются локальная прогрессия/рецидив, но отдаленная выживаемость для этих больных в большинстве случаев характеризуется благоприятными исходами.

В данной работе представлены общая характеристика и результаты лечения пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в области заднего средостения, получавших терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проведен анализ характера рецидивов/прогрессии у этих больных, методов их выявления, подходов к терапии и исходов лечения.

Материалы и методы

В разработанной электронной базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.2012 проводилась проспективная регистрация пациентов с диагнозом НБ. Учитывались

клинические, лабораторные данные, молекулярно-генетические, рентгенологические характеристики опухоли, объем проведенной терапии, ответ на лечение, характер событий при динамическом наблюдении. Сбор информации проводился с использованием первичной медицинской документации (выписные эпикризы из региональных специализированных медицинских учреждений) и электронной истории болезни в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев [9, 10]. Оценка распространенности процесса осуществлялась по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [9, 10].

В целях стратификации пациентов на группы риска определялось наличие протокольных несбалансированных хромосомных aberrаций (амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36), дополнительно оценивалось наличие делеции 11q23 с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

Стратификация в группу низкого риска (наблюдения) проводилась согласно модифицированному протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) GPOH-NB2004 [11]:

- 1-я стадия по INSS — любой возраст и отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- 2-я стадия по INSS — любой возраст и отсутствие амплификации гена *MYCN*, а также отсутствие aberrаций 1p;
- 3-я стадия по INSS — возраст до 2 лет на момент постановки диагноза и отсутствие амплификации гена *MYCN*, а также aberrаций 1p;
- 4S стадия по INSS — возраст до 12 месяцев на момент постановки диагноза и отсутствие амплификации гена *MYCN*.

Под неблагоприятными событиями понимали развитие рецидива/прогрессии заболевания, а также смерть от токсичности терапии или других причин.

Под прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага, увеличение любого доступного измерению очага > 25 %, выявление поражения костного мозга клетками НБ, если ранее его не было (для пациентов с ответом хуже полного (ПО) на проведенную ранее терапию).

Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у больных, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [9, 10].

В случае развития рецидива/прогрессии проводилась комплексная оценка для определения характера распространенности опухолевого процесса. Выделяли локальный, метастатический и комбинированный рецидивы/прогрессию. Анализ информации для пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания включал оценку характера неблагоприятного события (локальный, метастатический и комбинированный), метод его

выявления, объем проведенной терапии второй линии, а также ответ на лечение и исход заболевания.

Для анализа методов выявления рецидива/прогрессии заболевания было выделено 3 наиболее вероятных из них: выявление при плановом контрольном обследовании (визуализационные методы исследования — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)), проведение обследования и выявление рецидива/прогрессии в связи с появлением клинических жалоб, а также в связи с повышением уровня онкомаркеров (нейронспецифической енолазы (НСЕ), лактатдегидрогеназы). При доступности гистологического материала, полученного при первичной постановке диагноза или развитии рецидива/прогрессии заболевания, у пациентов с неблагоприятным событием было проведено углубленное молекулярно-генетическое исследование методами мультиплексной лигазозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) и секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). При подготовке данной статьи к публикации проводились указанные методы молекулярной диагностики. Для определения дополнительных сегментарных и количественных хромосомных aberrаций выполнялась технология MLPA с использованием наборов SALSA P251, P252, P253, содержащих олигонуклеотидные зонды, специфичные к различным регионам 1—4, 7, 9, 11, 12, 14, 17-й хромосом.

Для выявления нуклеотидных вариантов проводилось высокопроизводительное секвенирование (NGS) ДНК, выделенной из ткани опухоли, с использованием таргетных панелей QIASeq (Qiagen, Германия) и Prep & Seq U-panel (ParSeq Lab, Россия), включающих гены, значимые в этиопатогенезе детских солидных опухолей. Оценка клинической значимости выявленных вариантов проводилась на основании баз данных VarSome, COSMIC, OncoKB, а также литературных данных.

Также в работе проведен анализ подходов к терапии после развития рецидива/прогрессии заболевания. Объем терапии второй линии определялся характером и сроками развития рецидива/прогрессии заболевания, возрастом пациента на момент констатации неблагоприятного события. В случае метастатической или комбинированной прогрессии заболевания лечение проводилось по группе промежуточного или высокого риска в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004 в зависимости от возраста пациента на момент констатации события (до 12 месяцев — лечение для группы промежуточного риска, старше 12 месяцев — для высокого риска) [8].

В случае локального рецидива при выборе тактики ведения учитывались возраст пациента, характеристики опухоли, такие как гистологический подтип и молекулярно-генетический профиль. Решение принималось коллегиально на междисциплинарном консилиуме и могло быть ограничено только повторным хирургическим лечением или проведением химиотерапии по группам риска (низкого/промежуточного/высокого).

Для оценки ответа на терапию НБ применялись международные критерии [9, 10].

Оценку выживаемости больных проводили с использованием построения кривых по методу Каплана—Майера, для сравнения применялся тест log-rank, при $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Бессобытийную выживаемость (БСВ) определяли от момента постановки диагноза до возникновения рецидива/прогрессии основного заболевания/смерти от токсичности терапии, ОВ — от даты постановки диагноза до окончания исследования или смерти больного. ОВ после рецидива рассчитывалась от момента его диагностики до даты последнего наблюдения/смерти пациента от любой причины.

Результаты

В исследовательской базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 01.2012 по 09.2024 (152 мес) были зарегистрированы 676 пациентов с НБ группы низкого риска, 146 (21,6 %) из них с локализацией первичной опухоли в области заднего средостения были включены в настоящее исследование. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов на момент первичной постановки диагноза НБ составила 19,6 месяца (диапазон 0,5—132,5 месяца). Соотношение мальчики:девочки было равно 1:1,2 (66 мальчиков и 80 девочек).

При распределении по стадиям INSS преобладали пациенты со 2-й стадией — 85/146 (58,2 %), 1-я стадия была установлена у 35 (24,0 %) больных, 10 (6,8 %) детей были с 3-й стадией, 4S стадия диагностирована в 16 (11,0 %) случаях. Наиболее частыми зонами метастатического распространения при 4S стадии являлись печень (56,2 %) и костный мозг (31,3 %). Два пациента были с нетипичными для 4S стадии компартментами метастатического поражения в виде плевры.

У большинства пациентов по результатам гистологического исследования выявлена низкодифференцированная НБ (79/146; 54,1 %). Наиболее редким гистологическим вариантом оказалась дифференцирующаяся НБ (2/146; 1,4 %).

При анализе цитогенетических маркеров методом FISH делеция 1p выявлена у 1 (0,7 %) пациента, как и дисбаланс 1p. Делеция 11q обнаружена у 3/146 (2,0 %) больных. Отсутствие амплификации гена MYCN наблюдалось в 94,5% случаев (138/146). У четверых пациентов был выявлен gain MYCN. У четверых пациентов статус MYCN был не определен. Стоит отметить, что это были дети с гистологически верифицированной ганглионейробластомой, на момент последнего наблюдения все они живы без событий.

У 87/146 (59,6 %) пациентов объем лучшей хирургической операции включал циторедукцию с сохранением остаточного компонента опухоли. У 48/146 (32,9 %) больных проведена макроскопически радикальная операция. Биопсия опухоли выполнена в 10/146 (6,8 %) случаях. Одному пациенту хирургическое лечение не проводилось в связи с ини-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в заднем средостении (начало)

Table 1. General characteristics of patients with low-risk neuroblastoma (NB) and the localization of the primary tumor in the posterior mediastinum (beginning)

Параметр Parameter	Значение Value
Общее число больных, n (%) Total number of patients, n (%)	146 (100)
Пол (мальчики:девочки — 1:1,2), n (%): Sex (male:female — 1:1,2), n (%):	
мальчики male	66 (45)
девочки female	80 (55)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон), месяцы Age at the time of diagnosis, median (range), month	19,6 (0,5–132,5)
Гистологический подтип (инициально), n (%): Histology subgroup (initially), n (%):	
низкодифференцированная НБ poorly differentiated NB	79 (54,1)
недифференцированная НБ undifferentiated NB	3 (2,0)
ганглионейробластома ganglioneuroblastoma	38 (26,0)
ганглионейробластома смешанная ganglioneuroblastoma intermixed	14 (9,6)
дифференцирующаяся НБ differentiating NB	2 (1,4)
инициально исследование не проводилось initial study was not conducted	3 (2,1)
неустановленный подтип НБ unidentified subgroup NB	7 (4,8)
Стадия заболевания по INSS, n (%): INSS stage, n (%):	
1	35 (24,0)
2	85 (58,2)
3	10 (6,8)
4S	16 (11,0)
Статус гена MYCN, n (%): MYCN status, n (%):	
амплификация не выявлена no amplification	138 (94,5)
амплификация выявлена amplification	0 (0)
gain	4 (2,7)
исследование не проводилось not performed	4 (2,7)
Статус 1p, n (%): 1p status, n (%):	
делеция deletion	1 (0,7)
дисбаланс imbalance	1 (0,7)
нет изменений no changes	138 (94,5)
исследование не проводилось not performed	6 (4,1)
Статус 11q, n (%): 11q status, n (%):	
делеция deletion	3 (2,0)
дисбаланс imbalance	2 (1,4)
нет изменений no changes	125 (85,6)
исследование не проводилось not performed	16 (11,0)

Примечание. * — пациенты с 4S стадией НБ могли иметь несколько анатомических зон метастазов; ** — атипичная локализация метастазов для 4S стадии по INSS; *** — в данную группу пациентов включены как выжившие, так и погибшие пациенты с прогрессией/рецидивом. ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ; ПХТ — полихимиотерапия.

Note. * — patients with stage 4S could have several anatomical locations of metastases; ** — atypical localization of metastases for stage 4S according to INSS; *** — this group includes both survivors and deceased patients with progression/relapse. CR — complete response; VGPR — very good part response; PR — part response; CTH — chemotherapy.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией первичной опухоли в заднем средостении (окончание)

Table 1. General characteristics of patients with low-risk neuroblastoma (NB) and the localization of the primary tumor in the posterior mediastinum (end)

Параметр Parameter	Значение Value
Локализация метастазов (для 4S стадии, n = 16; 100 %), n (%)*: Sites of metastases (for stage 4S, n = 16; 100 %), n (%)*:	
печень liver	9 (56,2)
костный мозг bone marrow	5 (31,3)
кожа skin	1 (6,3)
легкие/плевра** lungs/pleura**	2 (12,5)
мышцы muscles	1 (6,3)
Терапия первой линии First-line therapy	
Объем лучшей хирургической операции, n (%): Extent of the best surgery, n (%):	
макроскопически остаточный компонент macroscopic residual	87 (59,6)
макроскопически радикальная macroscopic radical	48 (32,9)
биопсия biopsy	10 (6,8)
не проводилась not performed	1 (0,7)
ПХТ: CTH:	
проводилась (медиана курсов — 2, диапазон — 1–4), n (%) performed (median of courses — 2, range — 1–4), n (%)	38 (26,0)
не проводилась, n (%) not performed, n (%)	108 (74,0)
Исход заболевания Outcomes	
Живы без событий, n (%) Alive, no events, n (%)	118 (80,8)
Рецидив/прогрессия, n (%)*** Relapse/progression, n (%)***	24 (16,4)
Смерть от токсичности терапии (в первой линии), n (%) Death from toxicity of therapy (first-line), n (%)	4 (2,8)
Смерть от рецидива/прогрессии, n (%) Death from relapse/progression, n (%)	1 (0,7)
Смерть от токсичности терапии в рецидиве, n (%) Death from therapy toxicity in relapse, n (%)	1 (0,7)
Живы после рецидива, n (%) Alive, after relapse, n (%)	22 (15,1)
Медиана наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	57,6 (0,1–153,6)
Медиана наблюдения за выжившими (диапазон), мес Median follow-up of survivors (range), months	58,4 (0,1–153,6)
Статус на момент последнего наблюдения (для пациентов без событий; n = 118; 100 %) Status at the time of last observation for patients without events (n = 118; 100 %)	
ПО CR	82 (69,5)
ОХЧО VGPR	31 (26,3)
ЧО PR	2 (1,7)
Неизвестен Unknown	3 (2,5)

циально значительным распространением опухоли, наличием ЖУС в виде ЭК и ДН. В этом случае диагноз был установлен на основании клинко-рентгенологических данных, включая скintiграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. В дальнейшем пациент умер от инфекционных осложнений на фоне аплазии кроветворения после первого курса ПХТ.

Часть больных (38/146; 26,0 %) получили ПХТ в первой линии, включая пациентов со 2-й (19/38), 3-й (7/38) и 4S (12/38) стадиями НБ. Медиана курсов составила 2 (диапазон 1–4). Пациенты получали ПХТ преимущественно за счет наличия ЖУС (36/38) — у большинства больных (28/38) была выявлена компрессия спинного мозга. ПХТ за счет больших размеров первичной опухоли получили 4/38 пациента, при этом выполнение инициального радикального хирургического вмешательства было невозможно и могло привести к высокому риску осложнений. Еще у 4/38 больных отмечалась клиника ДН за счет массивных размеров опухоли, им также была проведена ПХТ. Двое из 38 больных получили ПХТ инициально из-за неправильного определения стадии и группы риска в региональном центре, в дальнейшем в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева группа риска им была изменена на группу наблюдения, что позволило завершить ПХТ и оставить пациентов под динамическим наблюдением.

В группе пациентов, которые не получали ПХТ (108/146; 74,0 %), у 8/108 было выявлено распространение опухоли в позвоночный канал, при этом 3/8 больным было выполнено нейрохирургическое лечение как единственная опция для купирования ЭК, 5/8 — выполнена только операция на первичной экстраканальной части опухоли, в дальнейшем проводилось динамическое наблюдение. У 1 пациента 3 месяцев со 2-й стадией НБ по INSS отмечалась клиника ДН, что потребовало проведения резекции опухоли с макроскопически остаточным компонентом. Данный пациент погиб от интраоперационных осложнений (брадикардия, остановка сердечной деятельности).

У 19/146 (13,0 %) детей был установлен паранеопластический синдром — синдром опсоклонус-миоклонус (6/19 — 1-я стадия по INSS, 13/19 — 2-я стадия). В этой группе у 4/19 (21,1 %) больных развились локальный рецидив/прогрессия.

Медиана наблюдения за всеми пациентами, включенными в исследование, составила 57,6 мес (разброс 0,1–153,6 мес). На момент анализа данных живы 140/146 (95,9 %) пациентов, 6/146 (4,1 %) больных умерли. Причиной летального исхода в 4/6 случаях являлись осложнения от проводимой терапии первой линии. У всех пациентов отмечалось наличие ЖУС на момент постановки диагноза (у 3/4 — ЭК и у 1/4 — ДН, обусловленная большими размерами опухоли). У 2 пациентов установлена 4S стадия заболевания, и у 2 — 2-я стадия по INSS. Двое из 6 пациентов умерли после развития рецидива основного заболевания. Один пациент с комбинированной прогрессией НБ с метастатическим поражением костей

скелета умер от рефрактерного течения заболевания (2-й метастатический рецидив) через 10 мес от достижения ПО на терапии второй линии. Второй больной раннего возраста (9 месяцев) с локальной прогрессией заболевания умер от осложнений терапии второй линии (хирургическое лечение и 1 курс ПХТ по схеме N4) в связи с тяжелым течением инфекционного процесса. Таким образом, непосредственно от рефрактерного течения НБ умер только 1 пациент.

Пятилетняя БСВ у пациентов с медиастинальной НБ составила $79,1 \pm 4,0$ %, наиболее высокие показатели отмечены у больных с 1-й стадией ($90,0 \pm 6,0$ %), наиболее низкие — в группе больных с 3-й стадией ($62,0 \pm 17,0$ %, при этом статистической разницы выявлено не было ($p = 0,1932$)). Пятилетняя ОВ для всех групп больных, включенных в исследование, составила $95,0 \pm 2,1$ %. Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессии (КЧР) НБ составила $18,7 \pm 3,5$ %, а летального исхода (КЧС) — $2,8 \pm 1,4$ % (рис. 1 и 2).

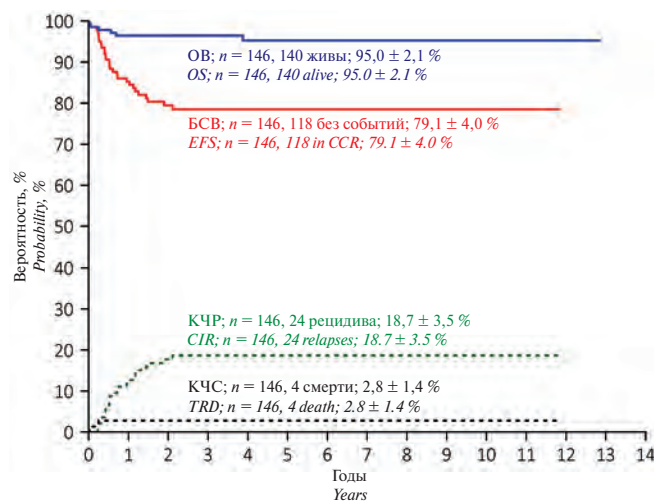


Рис 1. БСВ, ОВ, КЧР и КЧС от осложнений терапии первой линии для пациентов с НБ группы низкого риска с инициальной локализацией опухоли в заднем средостении

Fig. 1. Event-free (EFS) and overall (OS) survival, cumulative incidence of relapse (CIR), and cumulative incidence of treatment related death in first-line therapy (TRD) for patients with low-risk NB with initial tumor localization in the posterior mediastinum

Медиана времени от постановки первичного диагноза до развития рецидива/прогрессии составила 7,8 мес (диапазон 3,0–25,3 мес). В данной группе отмечалось преобладание лиц женского пола. Соотношение мальчики:девочки составило 1:2. У 18/24 (75,0 %) пациентов рецидив/прогрессия носили локальный характер, у 5/24 (20,8 %) — комбинированный, у 1/24 (4,2 %) — метастатический. У большинства пациентов (18/24; 75,0 %) рецидив заболевания был обнаружен при проведении планового контрольного обследования при выполнении визуализационных методов исследования (КТ/МРТ), в 2 (8,3 %) случаях поводом для проведения дообследования и выявления рецидива заболевания послужило повышение уровня НСЕ (оба пациента были с метастатической формой прогрессии). У 4 (16,7 %) больных появление

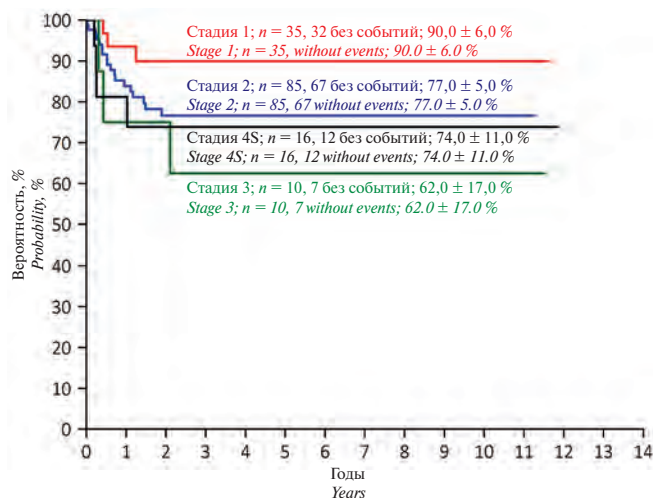


Рис 2. БСВ у пациентов с НБ группы низкого риска с инициальной локализацией опухоли в заднем средостении в зависимости от стадии заболевания

Fig. 2. EFS for patients with low-risk neuroblastoma with initial tumor localization in the posterior mediastinum, depending on the stage of the disease

клинических симптомов, таких как повышение температуры, боли в костях, появление пальпируемого образования и кашель, послужило обоснованием для проведения дообследования и выявления рецидива заболевания. В этой группе у 2/4 больных были выявлены метастазы на момент диагностики рецидива заболевания.

Наиболее часто рецидив/прогрессия встречались у пациентов с инициально 2-й стадией НБ по INSS (16/24; 66,7 %). На долю пациентов с 1-й и 3-й стадиями пришлось по 12,5 % (по 3 пациента). Наименьшее количество рецидивов отмечалось в группе пациентов с 4S стадией (2/24; 8,3 %).

У 18/24 (75,0 %) пациентов с рецидивом НБ инициально гистологически был верифицирован низкодифференцированный подтип. При анализе молекулярно-генетического профиля у 1/24 пациента выявлен дисбаланс 1p, у 2/24 – дисбаланс 11q (данные инициального исследования).

При локальном характере рецидива/прогрессии (18/24; 75,0 %) инициально у большинства пациентов (12/18) была установлена 2-я стадия по INSS с медианой возраста при постановке первичного диагноза 21,7 мес (диапазон 0,5–132,5 мес). Двое пациентов в этой группе инициально были с 4S стадией НБ. Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива составила 8,4 мес (диапазон 3,0–25,3 мес).

Метастатический рецидив/прогрессия (поражение костей скелета) был выявлен только у 1/24 (4,2 %) больного через 14 мес от первичного диагноза. Инициально пациенту старшего возраста (64 мес) была установлена 1-я стадия по INSS, гистологически верифицирована низкодифференцированная НБ. При цитогенетическом исследовании (FISH) выявлен дисбаланс 1p и 11q (данные инициального исследования).

Таблица 2. Анализ характера рецидивов и подходов к терапии у пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении

Table 2. Analysis of the type of relapse and treatment approaches of patients with low-risk mediastinal NB

Параметр Parameter	Значение Value
Рецидив, n (%): Relapse, n (%):	24 (100)
локальный local	18 (75,0)
комбинированный combined	5 (20,8)
метастатический metastatic	1 (4,2)
Медиана времени от постановки диагноза до развития рецидива (диапазон), мес Median time from diagnosis to relapse (range), months	7,8 (3,0–25,3)
Медиана времени от развития рецидива/прогрессии до даты последнего наблюдения/смерти (диапазон), мес Median time from relapse/progression to date of last observation/death (range), months	42,0 (2,0–140,0)
Метод выявления рецидива: Method of relapse detection:	
жалобы/клинические симптомы complaints/clinical symptoms	4 (16,7)
контрольное обследование (КТ/МРТ) routine follow-up (CT/MRI)	18 (75,0)
повышение онкомаркеров increase of tumor markers	2 (8,4)
Терапия рецидива, n (%): Relapse therapy, n (%):	
группа наблюдения (ПХТ, медиана курсов – 2, диапазон – 1–4) low-risk group (CTH, median of courses – 2, range – 1–4)	7 (29,2)
группа промежуточного риска intermediate risk group	5 (20,8)
группа высокого риска high-risk group	5 (20,8)
только хирургическое лечение surgical treatment only	7 (29,2)
Статус на момент последнего наблюдения, n (%): Status at the time of last observation, n (%):	24 (100)
ПО CR	5 (20,8)
ОХЧО VGPR	8 (33,2)
ЧО PR	4 (16,7)
в процессе второй линии терапии during the second-line therapy	1 (4,2)
в процессе последующих линий терапии* during the following lines of therapy*	3 (12,5)
смерть от прогрессии** death from progression**	1 (4,2)
смерть от осложнений терапии death from treatment complications	1 (4,2)
жив с неизвестным статусом по заболеванию alive, with unknown disease status	1 (4,2)

Примечание. * – у 4/24 (16,7 %) пациентов отмечалось развитие прогрессии/рецидива в процессе второй линии терапии. Трое детей на данный момент получают последующие линии терапии: 1 пациент достиг ПО, 1 – ОХЧО, статус на момент наблюдения 1 пациента неизвестен; ** – 1 пациент умер от второго метастатического рецидива заболевания после ПО на терапию второй линии.

Note. * – 4/24 (16.7 %) patients developed progression/relapse during the second line of therapy. Three children are currently receiving follow-up lines of therapy, 1 patient has reached CR, 1 – VGPR, the status of one patient is unknown; ** – 1 patient died from a second metastatic recurrence of the disease after a CR to second-line therapy. CT – computer tomography; MRI – magnetic resonance imaging.

Комбинированный рецидив/прогрессия были установлены у 5/24 (20,8 %) пациентов. В большинстве (4/5) случаев в данной группе метастатическое поражение обнаружено в костях скелета. Помимо костей скелета у 1 пациента также был поражен костный мозг и у 1 — плевры, у 1 больного было изолированное поражение легких и плевры. У большинства пациентов изначально была установлена 2-я стадия (4/5; 80,0 %), у 1/5 (20,0 %) — 3-я. У 1 пациента при цитогенетическом исследовании обнаружен дисбаланс 11q, у остальных неблагоприятные цитогенетические маркеры обнаружены не были (данные инициального исследования). У всех пациентов в данной группе при первичной диагностике была верифицирована низкодифференцированная НБ. Медиана возраста при постановке первичного диагноза в группе пациентов с комбинированным рецидивом составила 17,7 мес (диапазон 0,7–54,8 мес). Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива составила 5,1 мес (диапазон 3,8–22,7 мес).

Пациентам с рецидивом/прогрессией НБ в 15/24 (62,5 %) случаях было выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование методами MLPA ($n = 15$) и NGS ($n = 9$) при подготовке работы к публикации. Материалом для исследования служила ткань опухоли на момент диагностики ($n = 14$) и в рецидиве заболевания ($n = 1$). Результаты представлены в табл. 3.

У 14/15 (93,3 %) пациентов методом MLPA были выявлены различные сегментарные и количественные хромосомные аномалии. Медиана количества аберраций, выявленных у одного пациента, составила 3 (разброс 0–6).

Наиболее часто выявлялось увеличение числа копий участков хромосом, не достигающее порога амплификации (gain): длинного плеча 17-й хромосомы (gain 17q) у 11/15 (73,3 %) пациентов, короткого плеча 2-й хромосомы (gain 2p) у 8/15 (53,3 %): содержащие гены *MYCN* и *ALK* — 3/8, только *ALK* — 3, только *MYCN* — 1. Амплификации гена *MYCN* не было выявлено ни в одном случае.

Наиболее часто выявлялись делеции короткого плеча 3-й хромосомы (3p) — 6/15 (40,0 %), длинного плеча 11-й хромосомы (11q) — 5/15 (33,3 %), делеции длинного плеча 4-й хромосомы (4q) — 4/15 (26,7 %). Прогностически значимая делеция короткого плеча 1-й хромосомы (1p) была выявлена только у 1/15 (6,7 %) пациента.

Количественные хромосомные аберрации (моносомия, трисомия) были выявлены у 3/15 (20 %) пациентов и во всех случаях сочетались с сегментарными хромосомными аномалиями.

Примечательно, что многие делеции 1p и 11q, обнаруженные методом MLPA, не выявлялись методом FISH. В данной когорте из 15 пациентов методом FISH дисбаланс 1p и 11q был обнаружен только у 1 пациента. В последующем при проведении MLPA у данного пациента были выявлены делеция 1q и моносомия 11.

Методом NGS у 6/9 (66,7 %) пациентов были выявлены онкогенные варианты в различных генах (*ALK* — у 2 пациентов, *NFI* — у 1, *TP53* — у 1, *BRAF* — у 1, *POLE* — у 1, *BRCA1* — у 1). У 1 пациента в ткани опухоли выявлено 2 варианта (*POLE* и *NFI*).

Большинству больных (17/24; 70,8 %) в рецидиве/прогрессии заболевания проводилась химиотерапия, объем которой зависел от возраста на момент развития неблагоприятного события и характера рецидива. Терапия в рецидиве заболевания представлена на рис. 3.

Из 24 пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания в 18 случаях рецидив носил локальный характер. Дети младшего возраста ($n = 7$) получали терапию второй линии в рамках группы низкого риска по протоколу GPOH-NB2004 (курсы N4, медиана курсов ПХТ — 2 (диапазон 1–4)). Трое пациентов получили химиотерапию второй линии совместно с проведением хирургического этапа лечения. Четверым пациентам операция не проводилась. Пациенты старшего возраста получали терапию для группы промежуточного риска ($n = 3$). Одному пациенту подросткового возраста, принимая во внимание потенциально неблагоприятное течение заболевания у лиц старшего возраста, была проведена терапия для группы высокого риска. Семерым пациентам с локальным рецидивом в качестве терапии второй линии был выполнен только хирургический этап лечения: в 1 случае удалось выполнить макроскопически радикальную операцию, 6 пациентам проведено хирургическое лечение в объеме циторедукции с сохранением макроскопически остаточного компонента. У 2 пациентов была верифицирована ганглионейробластома, в связи с чем проведение химиотерапии у них было нецелесообразным. Интересным наблюдением в нашем исследовании стало выявление феномена «дозревания» у 3/24 (12,5 %) пациентов с локальной прогрессией (увеличение остаточного компонента первичной опухоли более 25 %). При выполнении гистологического исследования при повторной операции в рецидиве у 3 пациентов была выявлена ганглионейрома, что не требовало проведения последующей химиотерапии.

Применение химиотерапии во второй линии у 1 пациента из данной группы неизвестно, пациент жив. Семнадцать из 18 пациентов с локальным рецидивом живы, 14/18 достигли хорошего ответа на терапию второй линии: 4/18 — ПО, 7/18 — ОХЧО, 3/18 — ЧО. Один пациент на момент анализа данных не завершил терапию второй линии. У 1 пациента в процессе терапии второй линии отмечалось развитие второй локальной прогрессии. На данный момент ребенок получил третью линию терапии с достижением ОХЧО. Один пациент умер от инфекционных осложнений на фоне проведения специфической терапии.

Из 5 пациентов с комбинированным рецидивом/прогрессией 2 получили терапию для группы промежуточного риска (дети в возрасте до 12 месяцев). Пациентам старшего возраста ($n = 3$) была проведена

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (начало)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (beginning)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 1	2	32,8	Нет данных No data	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	14,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (1 курс) CTH: observation group (1 course)	ПО, жив CR, alive
№ 2	4S	5,9	Норма/ norm/ norm	del 1q21.1–1q44, del 3p22.1–3p25, del 11q22.1–11q23.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN), gain 17q12–17q25, del 4q13.2–4q35.2	TP53 (NM_001276760.1) c.682C>T, p.R228W (AF ~8 %)	12,2	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически радикальная Surgery only: macroscopic radical	ПО, жив CR, alive
№ 3	1	0,5	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	5,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ПО, жив CR, alive
№ 4	2	29,2	Норма/ norm/ norm	gain 17q12–17q25, del 4q13.2–4q32.1, трисомия 12/trisomy 12	Исследование не проводилось Study was not conducted	17,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (4 курса) CTH: observation group (4 courses)	ПО, жив CR, alive
№ 5	3	2,7	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,7	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (1 курс) CTH: observation group (1 course)	Смерть от инфекционных осложнений Death from infection
№ 6	3	4,6	Норма/ norm/ norm	del 1p36.33, del 4p15.31–4p16.3, gain 2p23.2 (ALK), gain 17q11.1–17q25	Исследование не проводилось Study was not conducted	5,1	Плановое обследование Routine examination	Комбинированный Combined	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ЧО, жив PR, alive
№ 7	2	8,8	Норма/ norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	7,2	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ОХЧО, жив VGPR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализирующей опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (продолжение)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (continuation)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 8	2	54,8	Норма/ дисбаланс Norm/ imbalance	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	6,2	Повышение уровней онкомаркеров Increase of tumor markers	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Вторая метастатическая прогрессия (кости, костный мозг), смерть от прогрессии Second metastatic progression (bones, bone marrow), death due to progression
№ 9	2	4,6	Норма/ норма Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	11,4	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, «дозревание», жив VGPR, maturation, alive
№ 10	3	8,3	Норма/ норма Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	25,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ЧО, «дозревание», жив PR, maturation, alive
№ 11	4S	12,6	Норма/ норма Norm/ norm	gain 2p24.3–2p25 (MYCN – normal), gain 17q11–17q25, gain 12q15	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа наблюдения (2 курса) CTH: observation group (2 courses)	ЧО, жив PR, alive
№ 12	2	21,5	Норма/ норма Norm/ norm	del1q42.12, gain 2p23.2 (ALK), gain 17q	BRAF (NM_004333.6), c.1789_1790 delCTinsTC, p.L597S (AF ~18 %)	8,5	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, «дозревание», жив VGPR, maturation, alive
№ 13	2	17,7	Норма/ норма Norm/ norm	del3p21.31–3p25, del14q22.1–14q32.12, gain 17q21.2–17q25	NF1 (NM_001042492.2) c.2951G>, p.G984E (AF ~11 %) POLE (NM_006231.3) c.6136G>A, p.G2046R (AF ~13 %)	22,7	Клинические жалобы Clinical complaints	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Второй метастатический рецидив (кости), в процессе терапии третьей линии, ПО, жив Second metastatic relapse (bones), during third-line therapy, CR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализирующей опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (продолжение)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (continuation)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 14	2	6,8	Норма/ norma Norm/ norm	gain 2p24.3 (MYCN), gain 17q, del 4q13.2–14q32.1	ALK (NM_004304.5) c.3824G>A, p.R1275Q (AF ~25 %)	3,0	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа наблюдения (4 курса) CTH: observation group (4 courses)	Второй локальный рецидив, терапия для группы промежуточного риска завершена, ОХЧО, жив Second local relapse, intermediate risk group therapy completed, VGPR, alive
№ 15	2	44,8	Норма/ norma Norm/ norm	del 11q22–23, моносомия 1 и 3/ monosomy 1 and 3, del 4q27–35, del 11q22–23	Нет вариантов No variants	4,8	Повышение уровней онкомаркеров Increase of tumor markers	Комбинированный Combined	ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 16	2	40,9	Норма/ norma Norm/ norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	8,3	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic Residual Нет данных о ПХТ No data about CHT	Статус по опухоли неизвестен, жив The tumor status is unknown, alive
№ 17	2	33,9	Норма/ norma Norm/ norm	del 3p21, del 4p16, gain 4q, gain 2p11–23 (ALK)	Нет вариантов No variants	13,4	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 18	2	63,9	Норма/ дисбаланс Norm/ imbalance	del 1q21.1–1q44, del 4q13.2–4q35.2, gain 17q11–17q25, моносомия 3 и 11/ monosomy 3 and 11, trisomy 7/ trisomy 7, del 1q21.1–1q44, del 4q13.2–4q35.2, gain 17q11–17q25	BRCA1 (NM_007294.4) c.4676-2A>G (AF ~5 %)	14,9	Клинические жалобы Clinical complaints	Метастатический Metastatic	Операция: биопсия метастазов Surgery: biopsy of metastasis ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	Второй метастатический рецидив (центральная нервная система), в процессе терапии третьей линии, ПО, жив Second metastatic relapse (central nervous system), during third-line therapy, CR, alive
№ 19	2	29,2	Норма/ norma Norm/ norm	Норма Norm	Исследование не проводилось Study was not conducted	17,7	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Только операция: макроскопически остаточный компонент Surgery only: macroscopic residual	ЧО, жив PR, alive

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с НБ группы низкого риска с локализованной опухолью в заднем средостении с рецидивом/прогрессией заболевания, подходы к терапии и исход заболевания (окончание)

Table 3. Characteristics of patients with mediastinal low-risk NB with relapse/progression of the disease, approaches to therapy and disease outcome (end)

Пациент Patient	Стадия по INSS INSS stage	Возраст на момент постановки первичного диагноза, месяцы Age at the time of initial diagnosis, months	1p/11q (FISH)	MLPA	NGS	Время от постановки диагноза до развития рецидива, месяцы Time from diagnosis to relapse, months	Метод выявления рецидива Method of relapse detection	Характер рецидива Character of relapse	Лечение Therapy	Статус на момент последнего наблюдения Status at the time of last observation
№ 20	2	46,6	Норма/ norma/ norm	del11q23.2, gain 17q11.1–17q25	Исследование не проводилось Study was not conducted	6,3	Клинические жалобы Clinical complaints	Локальный Local	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 21	1	132,5	Норма/ norma/ norm	del 3p22.1–3p24.1, del11q22.1–11q22.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN, DDX1), gain 17q, del9p21.3–9p24.1	ALK (NM_004304.5) с.3824G>A, p.R1275Q (AF ~47 %)	6,2	Клинические жалобы Clinical complaints	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточный компонент Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа высокого риска CTH: high risk group	В процессе терапии второй линии, жив During second-line therapy, alive
№ 22	2	23,9	Норма/ norma/ norm	del3p12.3–3p21.31, del11q22.3–11q23.3, del4p15.31–4p16.3, del9p13.3–9p21.3, del14q22.1–14q32.12	Нет вариантов No variants	8,6	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	Операция: макроскопически остаточная Surgery: macroscopic residual ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 23	2	23,8	Норма/ нет данных Norm/no data	del3p22.1–3p24.1, del11q22.1–11q22.3, gain 2p11.2–2p24.3 (ALK, MYCN, DDX1), gain 17q, del9p21.3–9p24.1	Исследование не проводилось Study was not conducted	4,8	Плановое обследование Routine examination	Локальный Local	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ОХЧО, жив VGPR, alive
№ 24	2	0,66	Норма/ нет данных Norm/no data	Исследование не проводилось Study was not conducted	Исследование не проводилось Study was not conducted	3,8	Плановое обследование Routine examination	Комбинированный Combined	ПХТ: группа промежуточного риска CTH: intermediate risk group	ПО, жив CR, alive

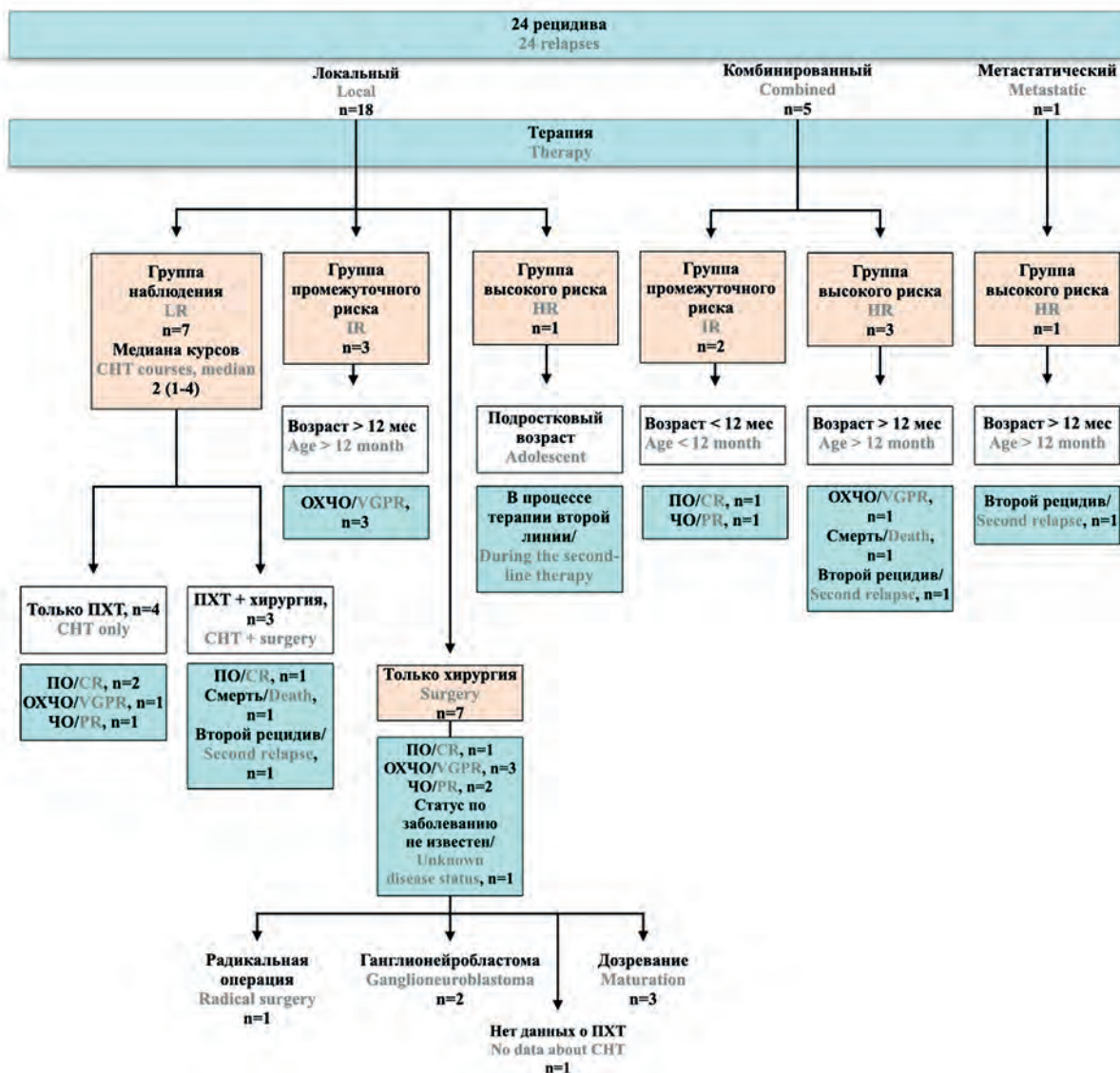


Рис 3. Терапия второй линии в зависимости от характера рецидива

Fig. 3. Second-line therapy depending on the type of relapse. LR – low risk, IR – intermediate risk, HR – high risk

терапия для группы высокого риска. Трое из 5 пациентов успешно завершили терапию второй линии (ПО – 1/5, ОХЧО – 1/5, ЧО – 1/5). У 1 пациента в процессе терапии второй линии развилась вторая (метастатическая) прогрессия. В настоящий момент ребенок получает последующую линию терапии. Один пациент умер от неуклонного прогрессирования заболевания.

Пациенту с метастатическим рецидивом также проводилась терапия для группы высокого риска. Это был ребенок старше 5 лет на момент первичной постановки диагноза, у которого после завершения терапии второй линии был констатирован второй метастатический рецидив. На данный момент пациент успешно получает терапию третьей линии с достижением ПО.

Таким образом, в группе пациентов с рецидивом заболевания живы 22/24 (91,7 %). Один больной умер от рефрактерного течения НБ после нескольких линий терапии и 1 – от инфекционных осложнений на фоне химиотерапии.

Медиана времени от развития рецидива/прогрессии до даты последнего наблюдения/смерти соста-

вила 42,0 мес (диапазон 2,0–140,0 мес). Пятилетняя выживаемость после развития рецидива составила $89 \pm 8\%$ (рис. 4).

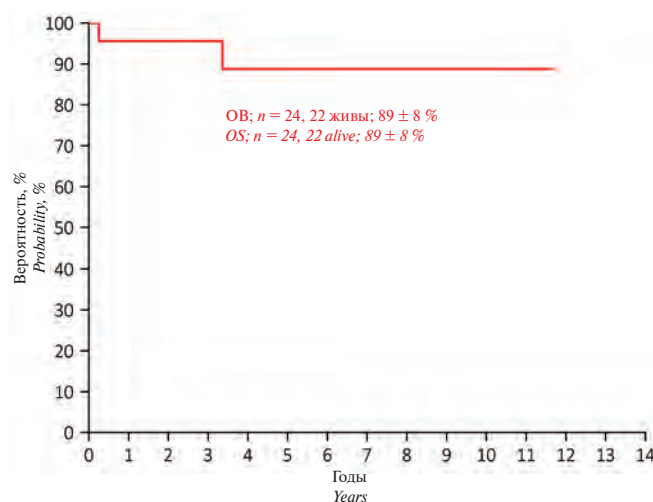


Рис 4. ОБ после рецидива пациентов с НБ группы низкого риска с локализацией опухоли в заднем средостении

Fig. 4. OS after relapse of patients with low-risk mediastinal NB

Обсуждение

Локализация первичной опухоли в заднем средостении у пациентов с НБ встречается в 16 % случаев и характеризуется более благоприятным прогнозом [12]. К. W. Sung и соавт. в своем исследовании показали, что 5-летняя ОВ у пациентов с экстраабдоминальными локализациями НБ была выше, чем у пациентов с абдоминальными опухолями ($94,4 \pm 10,6$ % против $69,4 \pm 9,4$ %; $p = 0,026$), что указывает на благоприятный исход для больных, у которых опухоль локализуется в заднем средостении [13]. Наша работа была сосредоточена на описании 146 случаев медиастинальной НБ группы наблюдения с анализом подходов к терапии первой линии, особенностей диагностики и характера рецидивов заболевания и оценке отдаленного прогноза.

На долю пациентов с НБ и локализацией первичной опухоли в заднем средостении из группы низкого риска, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, пришлось 21,6 % всех других локализаций, что согласуется с литературными данными [14]. Все пациенты были стратифицированы в группу наблюдения согласно критериям модифицированного протокола GPOH-NB2004 и получали единообразную терапию. На данный момент это самая крупная проанализированная когорта больных группы наблюдения (низкого риска) с анализом характера развития рецидива заболевания и исходов лечения на территории Российской Федерации [8, 15, 16].

Данная подгруппа больных характеризуется большей частотой встречаемости ЭК [17]. В нашем исследовании у 36/146 (24,7 %) пациентов было выявлено распространение опухоли в позвоночный канал, большинство из них по этому поводу получали ПХТ, у части больных было проведено только нейрохирургическое лечение.

Только четверть пациентов в нашем исследовании получали ПХТ в первой линии за счет наличия ЖУС. У большинства больных было выполнено только хирургическое удаление первичной опухоли преимущественно в объеме циторедукции с сохранением макроскопически остаточного компонента (87/146; 59,6 %), что тем не менее не привело к значимому ухудшению показателей выживаемости.

Неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессии заболевания были выявлены в 16,4 % случаев, преимущественно при проведении контрольной визуализации (КТ/МРТ), что подчеркивает важность выполнения рекомендованного алгоритма динамического наблюдения. Только у 2 пациентов прогрессия/рецидив заболевания были заподозрены на основании повышения онкомаркеров. Это подтверждает, что уровень лактатдегидрогеназы в крови, метаболитов катехоламинов в моче, а также уровень НСЕ могут являться ранними предикторами рецидива НБ, но данные маркеры не обладают высокой чувствительностью, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования для констатации реци-

дива [18]. Кроме этого, появление клинических жалоб может послужить обоснованием для выполнения обследования в более ранние сроки. Таким образом, информирование родителей пациентов о возможных симптомах рецидива заболевания является важной задачей врача — детского онколога.

В большинстве случаев (75,0 %) рецидив носил локальный характер. Также необходимо учитывать характерный для НБ феномен «дозревания» [19], в связи с чем при возможности должно быть выполнено повторное хирургическое вмешательство в целях получения материала для гистологического исследования и оценки гистологического варианта опухоли.

В целом, несмотря на развитие рецидива/прогрессии заболевания, ОВ у пациентов с НБ группы наблюдения остается достаточно высокой. Дальнейшая тактика ведения определяется возрастом пациента на момент выявления рецидива/прогрессии и распространенностью процесса. В нашем исследовании большинство пациентов получили ПХТ в качестве терапии второй линии с одинаковым распределением по группам риска. Необходимо отметить, что в 29,2 % случаев было выполнено только повторное хирургическое лечение.

Показатели выживаемости после развития рецидива/прогрессии заболевания оставались достаточно высокими. Основной причиной смерти в нашем исследовании были осложнения проводимой терапии, что, с одной стороны, подчеркивает сложность ведения пациентов с медиастинальной НБ, с другой — необходимость определения как четких показаний для проведения химиотерапии, так и объема хирургического вмешательства в группе наблюдения. При наличии ЖУС пациенты должны получать специализированную помощь в лечебных учреждениях, обладающих всеми необходимыми терапевтическими опциями, включая опытную хирургическую бригаду и реанимационную поддержку.

В настоящее время продолжают дискуссии о выработке оптимальных критериев стратификации пациентов с НБ на группы риска. Такие факторы, как возраст, стадия заболевания по INRGSS, гистологический подвариант, ploидность и молекулярно-генетические характеристики опухоли, ложатся в основу стратификации больных на подгруппы [20]. В отчете европейской группы SIOPEN указано, что у пациентов старше 18 месяцев делеция 1p является фактором риска рецидива с локализованной НБ, но не влияет на ОВ, тогда как делеция 11q неблагоприятно влияет как на ОВ, так и на БСВ [21].

В нашем исследовании методом MLPA в ткани опухоли пациентов с рецидивом/прогрессией НБ средостения в 93,3 % случаев выявлены множественные хромосомные aberrации, в том числе и в хромосомных локусах, значимых для стратификации на группы риска, таких как 1p, которые не были выявлены методом FISH. Наиболее часто выявлялись gain 17q и gain 2p (содержащий в составе aberrации участки генов MYCN и ALK), прогностическая значимость

которых описана для отдельных групп пациентов [22]. В ходе NGS у пациентов с рецидивом/прогрессией НБ средостения также часто выявлялись различные онкогенные варианты (66,7 %), в том числе и описанные как прогностически значимые (варианты в компонентах путей RAS/RAF/MEK и p53).

Всесторонняя оценка генетического профиля опухоли позволяет получить более полную картину и детальнее оценить биологию НБ. В литературе широко обсуждается роль сегментарных хромосомных aberrаций как прогностически значимых в отдельных группах пациентов с НБ, в особенности без амплификации гена *MYCN* [20–25]. Несмотря на отсутствие группы сравнения в нашем исследовании, с учетом литературных данных полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие сегментарных хромосомных aberrаций определяет более агрессивную биологию опухоли, склонную к развитию рецидива/прогрессии заболевания, и у пациентов с медиастинальной НБ. Таким образом, в перспективе генетические исследования, вероятнее всего, могут помочь выделить пул пациентов с НБ, нуждающихся в более тщательном наблюдении и/или коррекции терапевтических режимов. Кроме того, выявление aberrаций в гене *ALK* может послужить основанием для рассмотрения возможности проведения молекулярно-направленной терапии в случае развития неблагоприятного события.

Опираясь на наши данные, наиболее частым неблагоприятным событием у пациентов с НБ группы низкого риска являлось развитие локального рецидива/прогрессии. С учетом того, что чаще всего рецидив/прогрессия были выявлены во время планового обследования, необходимо сделать акцент на важности своевременного проведения лаборатор-

ных и рентгенологических методов исследования пациентам, оставленным под динамическим наблюдением.

Выводы

Течение заболевания у пациентов с НБ группы низкого риска и локализацией опухоли в заднем средостении характеризуется благоприятным прогнозом с низким риском развития рецидива/прогрессии преимущественно за счет локального компонента, и в большинстве случаев они могут быть излечены с применением только хирургического лечения или ограниченного количества курсов химиотерапии. В то же время у ряда больных возможно развитие метастатической прогрессии, которая требует проведения интенсивной терапии, включая высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Углубленное молекулярно-генетическое исследование опухоли в дебюте заболевания позволит более точно стратифицировать больных на группы риска по развитию рецидива/прогрессии. Выполнение алгоритма динамического обследования пациентов группы низкого риска на этапе катамнестического наблюдения помогает выявить неблагоприятное событие и своевременно начать специфическую терапию. При локальном увеличении остаточного компонента первичной опухоли должен быть исключен феномен «дозревания», характерный для НБ. В то же время при лечении пациентов с НБ группы низкого риска и локализацией опухоли в заднем средостении отмечается высокий процент летальности от осложнений терапии, что подчеркивает необходимость тщательного обоснования показаний для проведения ПХТ или расширенных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spix C., Pastore G., Sankila R., A Stiller C., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;20316. doi:10.1038/nrc1014.
- Mora J., Gerald W.L. The origin of neuroblastic tumors: clues for future therapeutics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4(3):293–302. doi: 10.1586/14737159.4.3.293.
- Kieuhua T.V., Matthy K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero B., Ambros P.F., Nakagawara A., Miniati D., Wheeler K., Pearson A.D.J., Cohn S.L., DuBois S.G. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3169–76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthy K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
- De Bernardi B., Gerrard M., Boni L., Rubie H., Canete A., Di Cataldo A., Castel V., de Lacerda A.F., Ladenstein R., Ruud E., Brichard B., Couturier J., Ellershaw C., Munzer C., Bruzzi P., Michon J., Pearson A.D.J. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1034–40. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5877.
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2017. (In Russ.)].
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Castleberry R.P., D'Angio G., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Freeman A.I. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1874–81. doi: 10.1200/JCO.1988.6.12.1874.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry 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.
- 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., 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.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, survival, and treatment of localized and metastatic neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- Sung K.W., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Seo Y.L., Kim J., Lee S.K. Neuroblastoma originating from extra-abdominal sites: association with favorable clinical and biological features. *J Korean Med Sci*. 2009;24(3):461–7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.461.
- De Bernardi B., Mosseri V., Rubie H., Castel V., Foot A., Ladenstein R., Laureys G., Beck-Popovic M., De Lacerda A.F., Pearson A.D.J., De Kraker J., Ambros P.F., De Rycke Y., Conte M., Bruzzi P., Michon J. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1027–33. doi: 10.1038/sj.bjc.6604640.
- Муфтахова Г.М. Эффективность лечения нейробластомы у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Muftakhova G.M. Effectiveness of neuroblastoma treatment in infants. Abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2015. (In Russ.)].
- Михайлова Е.А. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2024. [Mikhailova E.A. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2024. (In Russ.)].
- Sorrentino S., Ash S., Haupt R., Plantaz D., Schiff I., Hero B., Simon T., Kachanov D., Shamanskaya T., Kraal K., Littooij A., Wiecek A., Balwier W., Laureys G., Trager C., Sertorio F., Erminio G., Fragola M., Beck Popovic M., De Bernardi B., Trahair T. Presenting features of neuroblastoma with spinal canal invasion. A prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Europe – Neuroblastoma (SIOPEN). *Front. Pediatr*. 2022;10:1023498. doi: 10.3389/fped.2022.1023498.
- Simon T., Hero B., Hunneman D.H., Berthold F. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2003;39(13):1899–903. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00376-9.
- Бабаханова С.Б., Качанов Д.Ю., Щербakov А.П., Рошин В.Ю., Друй А.Е., Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(4):133–42. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142. [Babakhanova S.B., Kachanov D.Yu., Shcherbakov A.P., Roshchin V.Yu., Druy A.E., Likar Yu.N., Shamanskaya T.V. Ganglioneuroma as a phenomenon of neuroblastoma maturation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020;19(4):133–42. (In Russ.)].
- Tolbert V.P., Matthy K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):195–209. doi: 10.1007/s00441-018-2821-2.
- Attiyeh E.F., London W.B., Mosse Y.P., Wang Q., Winter C., Khazi D., McGrady P.W., Seeger R.C., Thomas Look A., Shimada H., Brodeur G.M., Cohn S.L., Matthy K.K., Maris J.M.; Children's Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2243–53. doi: 10.1056/NEJMoa052399.
- Geng J., Wang X., Zhao L., Zhang J., Niu H. Segmental chromosome aberrations as a prognostic factor of neuroblastoma: a meta-analysis and systematic review. *Transl Pediatr*. 2024;13(10):1789–98. doi: 10.21037/tp-24-200.
- Juan Ribelles A., Barberá S., Yañez Y., Gargallo P., Segura V., Juan B., Noguera R., Piqueras M., Fornés-Ferrer V., Font de Mora J., Cañete A., Castel V. Clinical features of neuroblastoma with 11q deletion: an increase in relapse probabilities in localized and 4S stages. *Sci Rep*. 2019;9(1):13806. doi: 10.1038/s41598-019-50327-5.
- Schleiermacher G., Michon J., Ribeiro A., Pierron G., Mosseri V., Rubie H., Munzer C., Bénard J., Auger N., Combaret V., Janoueix-Lerosey I., Pearson A., Tweddle D.A., Bown N., Gerrard M., Wheeler K., Noguera R., Villamon E., Cañete A., Castel V., Marques B., de Lacerda A., Tonini G.P., Mazzocco K., Defferrari R., de Bernardi B., di Cataldo A., van Roy N., Brichard B., Ladenstein R., Ambros I., Ambros P., Beiske K., Delattre O., Couturier J. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer*. 2011;105(12):1940–8. doi: 10.1038/bjc.2011.472.
- Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M., Haber M., Khan J., Nakagawara A., Schleiermacher G., Speleman F., Spitz R., London W.B., Cohn S.L., Pearson A.D.J., Maris J.M. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1471–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6605014.