https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-3-80-84

CC BY 4.0

Применение препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска

Г.Б. Сагоян[1], А.М. Сулейманова[1], М.В. Рубанская[1], Р.Х. Папян[2–4], К.И. Киргизов[1], С.Р. Варфоломеева[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;
[2]Научно-исследовательский институт иммуноонкологии; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;
[3]Центр гематологии и онкологии «Еолян» ; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;
[4]Ереванский государственный медицинский университет; Армения, Ереван, 0025, ул. Корюн, 2

Контактные данные: *Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru*

Современные подходы к лечению нейробластомы группы высокого риска включают хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга и иммунотерапию. Несмотря на мультимодальное лечение, прогноз в данной группе остается неблагоприятным: у 50 % пациентов наблюдается рецидив основного заболевания, из них более 90 % умирают. В связи с этим создание эффективных стратегий профилактики рецидива заболевания представляет собой ключевую задачу для улучшения отдаленных результатов. В статье представлен обзор публикаций, посвященных применению препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, высокий риск, эфлорнитин (DFMO)

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Папян Р.Х., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение препарата эфлорнитин (DFMO) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):80–4.

Информация об авторах
Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7846-3473, SPIN-код: 6304-0159
А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5489-1879
Р.Х. Папян: руководитель мультидисциплинарной группы по заболеваниям опорно-двигательной системы, педиатрический руководитель, старший научный сотрудник НИИ иммуноонкологии, заведующая отделением детской онкологии Центра гематологии и онкологии «Еолян», преподаватель кафедры детской онкологии и гематологии Ереванского государственного медицинского университета, сопредседатель Рабочей группы по вопросам подростков и молодых людей Международного общества детской онкологии (SIOP), e-mail: rouzannapapyan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1949-6280
М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1016-539X
К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X, SPIN-код: 3803-6370
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов
Все авторы внесли равнозначный вклад.

Use of eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma

G.B. Sagoyan[1], A.M. Suleymanova[1], M.V. Rubanskaya[1], R.Kh. Papyan[2–4], K.I. Kirgizov[1], S.R. Varfolomeeva[1]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [2]Immune Oncology Research Institute; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; [3]Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Yeolyan Hematology and Oncology Center; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; [4]Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia

Current approaches to treating high-risk neuroblastoma include surgery, chemotherapy, radiation therapy, bone marrow transplantation, and immunotherapy. Despite multimodal treatment, the prognosis for this group of patients remains poor: relapse of the underlying disease occurs in 50 % of cases, and over 90 % of these patients die. Therefore, developing effective strategies to prevent relapse is key to improving long-term outcomes. The article presents a review of the use of the drug eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma.

Key words: neuroblastoma, high risk, eflornithine (DFMO)

For citation: Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Rubanskaya M.V., Papyan R.Kh., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Use of eflornithine (DFMO) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):80–4.

Information about the authors
G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7846-3473, SPIN-code: 6304-0159
A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5489-1879
R.Kh. Papyan: Head of the Pediatric Oncology Department at the Yeolyan Hematology and Oncology Center, Pediatric Director, Senior Researcher at the Immune Oncology Research Institute, Head of the Pediatric Oncology Department at the Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan, Lecturer at the Department of Pediatric Oncology and Hematology at the Yerevan State Medical University, Co-chair of Global Health Network Adolescents and Young Adults Working Group of SIOP, e-mail: rouzannapapyan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1949-6280
M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1016-539X1
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X, PIN-code: 3803-6370
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions
The all authors made an equal contribution.

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) представляет собой наиболее частую экстракраниальную злокачественную солидную опухоль у пациентов детского возраста, которая развивается приблизительно у 1 из 7000 детей [1, 2]. Несмотря на благоприятный прогноз у пациентов с НБ групп низкого и промежуточного риска, достигнутый благодаря современным протоколам лечения, включающим химиотерапию и хирургическое вмешательство, в группе высокого риска (которая составляет приблизительно 50 % всех случаев) исходы заболевания остаются неудовлетворительными. Даже при применении интенсифицированного мультимодального подхода 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в этой когорте не превышает 40–60 %, а общая выживаемость (ОВ) составляет 55–75 % [3, 4].

В 2010 г. A.L. Yu et al. продемонстрировали, что добавление иммунотерапии моноклональными антителами в рамках постконсолидационной терапии НБ группы высокого риска значимо улучшило исходы у пациентов, достигших ответа на терапию первой линии, увеличив 2-летнюю БСВ до 66 ± 5 %. Однако при 4-летнем наблюдении показатели БСВ снизились до 59 ± 5 %, что указывает на сохраняющуюся потребность в оптимизации лечебных подходов для данной группы пациентов [5, 6].

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением НБ достижение ответа на терапию первой (включая иммунотерапию моноклональными антителами - динутуксимаб) и последующих линий часто оказывается кратковременным. Несмотря на достигнутые результаты, у 80–90 % пациентов в течение 2 лет наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания [7]. В связи с этим создание эффективных стратегий профилактики рецидива заболевания представляет собой ключевую задачу для улучшения отдаленных результатов.

Целью данной статьи является обзор публикаций, посвященных применению препарата эфлорнитин (дифторметилорнитин, DFMO) в терапии детей с НБ группы высокого риска.

Для написания обзора литературы нами проведен систематический поиск всех публикаций/клинических исследований по применению эфлорнитина (DFMO) у пациентов с НБ группы высокого риска.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Library с использованием следующих ключевых запросов и их комбинаций: "neuroblastoma", "DFMO", "eflornithine", "iwilfin", в целях выявления всех релевантных исследований.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены и отобраны авторами на уровне заголовка/аннотации с последующей оценкой полных текстов статей на соответствие критерию включения.

Критерием включения являлось наличие у пациентов НБ группы высокого риска и/или рефрактерной/рецидивирующей НБ, получавших эфлорнитин (DFMO) на любом этапе лечения.

Эфлорнитин (DFMO, дифторометилорнитин) – ингибитор орнитиндекарбоксилазы-1, предназначенный для снижения риска рецидива у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум частичного ответа на предшествующую мультимодальную терапию, включающую иммунотерапию анти-GD2-моноклональными антителами [8, 9].

Механизм действия DFMO заключается в необратимом ингибировании орнитиндекарбоксилазы-1 – ключевого фермента, который лимитирует скорость биосинтеза полиаминов и является мишенью для транскрипционного фактора MYCN [10, 11]. Ингибирование синтеза полиаминов под воздействием DFMO способствует восстановлению равновесия

метаболического пути LIN28/Let-7, критически важного для регуляции раковых стволовых клеток и гликолитического метаболизма посредством подавления экспрессии онкогенных факторов MYCN и LIN28B в клетках НБ с амплификацией *MYCN* [12, 13]. *In vitro* DFMO индуцирует клеточное старение и подавляет формирование нейросфер в клетках НБ независимо от наличия амплификации *MYCN*, что свидетельствует о его цитостатическом эффекте [14]. Экспериментальные исследования на мышиных моделях показали, что терапия DFMO предотвращает или замедляет формирование опухолей после введения предельных разведений клеток НБ с амплификацией *MYCN* [15].

В 2015 г. G.L. Saulnier Sholle et al. представили результаты I фазы клинического исследования (NCT01059071), посвященного изучению DFMO в качестве монотерапии и в комбинации с пероральным этопозидом у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей НБ, получавших лечение во второй линии терапии [16]. Ключевым аспектом исследования являлась оценка профиля безопасности DFMO как в монорежиме, так и в сочетании с этопозидом. В период с марта 2010 г. по октябрь 2012 г. в исследование был включен 21 пациент с рефрактерной или рецидивирующей НБ. В течение первого 21-дневного цикла DFMO назначался в монорежиме перорально в дни 1–21. Стартовая доза составляла 500 мг/м^2 2 раза в сутки. Эскалация дозы осуществлялась по стандартному протоколу с увеличением приблизительно на 20–25 % для каждой последующей группы. Были установлены следующие уровни дозирования: уровень 2 – 750 мг/м^2 2 раза в сутки, уровень 3 – 1000 мг/м^2 2 раза в сутки и уровень 4 – 1500 мг/м^2 2 раза в сутки. Со 2-го по 5-й циклы все пациенты переводились на комбинированную терапию. DFMO вводился в той же дозе, что и в первом цикле, в комбинации с этопозидом. Этопозид назначался перорально в дозе 50 мг/м^2 1 раз в сутки в течение первых 14 дней каждого цикла [16].

Эффективность терапии была оценена в 18 из 21 случая. При оценке наилучшего ответа на лечение по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors criteria) стабилизация заболевания была зафиксирована у 12 из 18 пациентов, прогрессирование заболевания – у 5, частичный ответ – у 1 пациента. Медиана выживаемости без прогрессирования для всей когорты из 18 пациентов, подлежащих оценке, составила 80,5 (95 % доверительный интервал (ДИ) 62–418) дней. Примечательно, что 3 пациента оставались живы без признаков прогрессирования заболевания в течение 2–4,5 лет после начала терапии DFMO. В ходе исследования не было зафиксировано дозолимитирующей токсичности или серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов. Максимально переносимая доза в данном исследовании не была установлена. Шесть пациентов достигли дозы 1500 мг/м^2, при этом дозолимитирующая токсичность не наблюдалась. Таким образом, рекомендованная доза DFMO для оценки во II фазе исследования составила 1500 мг/м^2 2 раза в день [16].

В 2024 г. M.D. Hogarty et al. также представили результаты I фазы клинического исследования (NCT03794349), посвященного оценке безопасности и переносимости высокодозной терапии DFMO (9000 мг/м^2/сут) в комбинации с целекоксибом 500 мг/м^2 /сут, циклофосфамидом 250 мг/м^2/сут и топотеканом 0,75 мг/м^2/сут у пациентов с рецидивирующей НБ [17]. В период с 2014 по 2017 г. в данное исследование были включены 24 пациента. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания и ОВ в исследуемой когорте пациентов составили 29,5 % и 58,3 % соответственно. У 66 % (n = 16) пациентов наблюдался объективный ответ на лечение, включающий стабилизацию заболевания и выше. Максимально переносимая доза составила 6750 мг/м^2/день. Примечательно, что у 13 % (n = 3) пациентов не было отмечено прогрессирования заболевания в течение 4 лет после завершения терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гематологическая токсичность, тошнота и рвота, повышение печеночных ферментов и утомляемость [17].

В период с июня 2012 г. по февраль 2016 г. было проведено открытое однокомпонентное многоцентровое клиническое исследование II фазы NMTRC003/003B (Beat Childhood Cancer Trial) [18]. В него были включены пациенты с НБ группы высокого риска, завершившие стандартную терапию или лечение по поводу рефрактерного/рецидивирующего заболевания. Первичной конечной точкой являлась БСВ после первой дозы DFMO. Вторичные конечные точки включали ОВ и оценку профиля безопасности исследуемого препарата. Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю включены больные, завершившие иммунотерапию в рамках лечения НБ группы высокого риска (n = 101), а во 2-ю – пациенты с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска, достигшие полного ответа (n = 39). DFMO назначался в течение 2 лет в дозовом режиме 750 ± 250 мг/м^2 2 раза в день. У пациентов 1-й группы 2-летняя БСВ и ОВ составили 84 ± 4 % и 97 ± 2 % соответственно, в то время как у пациентов 2-й группы – 51 ± 8 % и 84 ± 6 % соответственно. Терапия переносилась удовлетворительно, в единичных случаях отмечались нежелательные явления III–IV степени. У 1 (1 %) пациента зарегистрировано нежелательное явление IV степени тяжести – гипогликемия. Наиболее частыми нежелательным явлением III степени были нейтропения (4 %), повышение уровня трансаминаз (4 %) и ототоксичность (4 %), важно отметить, что ототоксичность, проявляющаяся у пациентов с предшествующим снижением слуха, подвергавшихся терапии DFMO, в ряде случаев оказывалась обратимой после прекращения приема препарата. Следует подчеркнуть, что спектр нежелательных явлений II и III степеней тяжести был схожим, при этом ни одно из отдельных нежелательных явлений II степени не наблюдалось более чем у 5 % участников, при этом частота каждого отдельного нежелательного явления II степени не превышала 5 % [18].

Примечательным аспектом данного исследования является проведение подгруппового анализа, направленного на сопоставление исходов БСВ и ОВ у 81 пациента, получавшего DFMO, с результатами 76 пациентов, не получавших его [18, 19]. Исследователи зафиксировали статистически значимое улучшение 2-/5-летней БСВ и ОВ в группе пациентов, получавших DFMO, которые составили 86,4 %/98,8 % и 85,2 %/95,1 % соответственно по сравнению с контрольной группой, где эти показатели были 78,3 %/94,4 % и 65,6 %/81,6 % соответственно [19]. Полученные результаты подчеркивают возможность достижения клинически значимых преимуществ при использовании DFMO в поддерживающей терапии пациентов с НБ группы высокого риска с точки зрения долгосрочной выживаемости.

Особенно важно отметить, что у пациентов с НБ и амплификацией гена *MYCN*, получавших DFMO, 5-летняя ОВ статистически достоверно увеличилась с 78,1 до 97,3 % [18]. Этот результат служит убедительным доказательством эффективности DFMO для лечения пациентов с НБ, характеризующейся неблагоприятными прогностическими факторами.

По данным, полученным в ходе II фазы исследования, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2020 г. присвоило DMFO статус «прорывной терапии» для лечения пациентов с НБ группы высокого риска. Затем в начале октября 2023 г. DFMO был одобрен для применения у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли частичного ответа и выше после завершения анти-GD2-иммунотерапии [20]. Данные по 92 пациентам из несравнительного исследования фазы IIIb сравнивались с историческим контролем – когортой из 852 пациентов, вошедших в исследование ANBL0032, которые получали стандартную терапию (анти-GD2-иммунотерапию, цитокины и изотретиноин) [3, 20]. Эфлорнитин принимался перорально в дозе 750 ± 250 мг/м^2 2 раза в день в течение 2 лет после завершения лечения у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли объективного ответа на фоне ранее проведенной мультимодальной терапии, включавшей анти-GD2-препараты. Первичная конечная точка – оценка БСВ, вторичная – оценка ОВ. В первичном анализе, определенном протоколом, отношение рисков (ОР) для БСВ составило 0,48 (9 5% ДИ 0,27–0,85), а для ОВ – 0,32 (95 % ДИ 0,15–0,70). Двух- и 4-летняя БСВ составили 87 % и 84 %соответственно, в контрольной группе эти показатели были 79 % и 73 % соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 5 %) были снижение слуха, средний отит, лихорадка, пневмония и диарея.

W. Ferguson et al. в 2025 г. опубликовали результаты 7-летнего наблюдения выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска, получавших поддерживающую терапию DFMO с сопоставимым внешним контролем. Так, 7-летняя БСВ и ОВ составили 83 % и 90 % соответственно в группе DFMO по сравнению с 67,8 % и 76,8 % соответственно в группе без DFMO [21].

E. Margaret et al. в 2025 г. представили сравнительный анализ результатов терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ (ANBL1821, NCT03794349), получивших химиоиммунотерапию в режиме DIT (динутуксимаб, иринотекан, темозоломид и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) (группа A; $n = 44$) и DIT с DFMO в дозе 6750 мг/м^2 (группа B; $n = 47$) в период с мая 2019 г. по январь 2024 г. Частота объективных ответов составила 61,4 % (27/44) для группы A и 57,4 % (27/47) для группы B ($p = 0,566$). В группе A 22/44 (50 %) пациента достигли частичного ответа и выше по сравнению с 23/47 (48,9 %) больными в группе B. Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 1 года для группы A составила 70,0 ± 8,0 %, для группы B – 56,8 ± 8,2 %, ОВ – 87,0 ± 5,7 % и 81,4 ± 6,3 % соответственно. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, зарегистрированными в обеих группах, были гематологические и желудочно-кишечные. При непрерывном дозировании у 55,6 % (5/9) пациентов группы B развилась ототоксичность, требующая паузы в приеме DFMO. При прерывистом дозировании снижение слуха составило 15,8 % (6/38) в группе B по сравнению с 6,3 % (2/32) в группе A ($p = 0,275$). Авторы на основании полученных данных пришли к выводу, что добавление DFMO к DIT не улучшило показатели ответа у пациентов с первым рецидивом/рефрактерной НБ, однако показатели ответа в обеих группах подтвердили активность DIT в этой популяции [22].

На сегодняшний день DFMO включен в международные рекомендации по лечению НБ NCCN 2025 в качестве поддерживающей терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, которые достигли частичного или лучшего ответа после завершения анти-GD2-иммунотерапии [23].

Выводы

Одобрение FDA DFMO для лечения пациентов с НБ группы высокого риска ознаменовало значительную трансформацию в стратегии терапии, что привело к его внедрению в клиническую практику. Это повлекло за собой изменение парадигмы лечения НБ, теперь включающего 2-летнюю поддерживающую терапию после завершения иммунотерапии. Цель заключается в снижении высокого уровня рецидивов, характерного для данной группы пациентов. Тем не менее необходимо подчеркнуть важность дальнейшего Тем не менее необходимо подчеркнуть важность дальнейшего изучения оптимального режима дозирования, потенциального дополнительного терапевтического применения, а также разработки наиболее эффективных комбинированных терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):225–56. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.015. PMID: 25435121.
2. Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Schrappe M., Simon T., Hero B. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2005;6(9):649–58. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70291-6. PMID: 16129365.
3. Cheung N.K., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovnaya I., Chamberlain E., Kramer K., Modak S. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3264-70. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3807. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22869886; PMCID: PMC3434986.
4. Pinto N.R., Applebaum Mark.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D.J., Cohn S.L. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol. 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
5. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123. PMID: 20879881; PMCID: PMC3086629.
6. Yu A., Gilman A. L., Ozkaynak F.M., Sondel P.M., Cretella S., Diccianni M., Cohn S.L., Maris J.M., Smith M.A., Park J.R. Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric Anti-GD2 antibody (ch14.18) + GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: A Children's Oncology Group Study. Advances in Neuroblastoma Research Association. 2014. Abstract No. PL013, p. 108.
7. London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., van Ryn C., Naranjo A., Park J.R. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. Cancer. 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885700; PMCID: PMC5716896.
8. Meyskens F.L. Jr, Gerner E.W. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. Clin Cancer Res. 1999;5(5):945–51. PMID: 10353725.
9. Geerts D., Koster J., Albert D., Koomoa D.L., Feith D.J., Pegg A.E., Volckmann R., Caron H., Versteeg R., Bachmann A.S. The polyamine metabolism genes ornithine decarboxylase and antizyme 2 predict aggressive behavior in neuroblastomas with and without *MYCN* amplification. Int J Cancer. 2010;126(9):2012–24. doi: 10.1002/ijc.25074. PMID: 19960435; PMCID: PMC2847573.
10. Rounbehler R.J., Li W., Hall M.A., Yang C., Fallahi M., Cleveland J.L. Targeting ornithine decarboxylase impairs development of *MYCN*-amplified neuroblastoma. Cancer Res. 2009;69(2):547–53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2968. PMID: 19147568; PMCID: PMC2749594.
11. Gamble L.D., Hogarty M.D., Liu X., Ziegler D.S., Marshall G., Norris M.D., Haber M. Polyamine pathway inhibition as a novel therapeutic approach to treating neuroblastoma. Front Oncol. 2012;2:162. doi: 10.3389/fonc.2012.00162. PMID: 23181218; PMCID: PMC3499881.
12. Chang T.C., Zeitels L.R., Hwang H.W., Chivukula R.R., Wentzel E.A., Dews M., Jung J., Gao P., Dang C.V., Beer M.A., Thomas-Tikhonenko A., Mendell J.T. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(9):3384–9. doi: 10.1073/pnas.0808300106. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211792; PMCID: PMC2651245.
13. Molenaar J.J., Domingo-Fernández R., Ebus M.E., Lindner S., Koster J., Drabek K., Mestdagh P., van Sluis P., Valentijn L.J., van Nes J., Broekmans M., Haneveld F., Volckmann R., Bray I., Heukamp L., Sprüssel A., Thor T., Kieckbusch K., Klein-Hitpass L., Fischer M., Vandesompele J., Schramm A., van Noesel M.M., Varesio L., Speleman F., Eggert A., Stallings R.L., Caron H.N., Versteeg R., Schulte J.H. LIN28B induces neuroblastoma and enhances *MYCN* levels via let-7 suppression. Nat Genet. 2012;44(11):1199–206. doi: 10.1038/ng.2436. Epub 2012 Oct 7. PMID: 23042116.
14. Cherkaoui S., Yang L., McBride M., Turn C.S., Lu W., Eigenmann C., Allen G.E., Panasenko O.O., Zhang L., Vu A., Liu K., Li Y., Gandhi O.H., Surrey L., Wierer M., White E., Rabinowitz J.D., Hogarty M.D., Morscher R.J. Reprogramming neuroblastoma by diet-enhanced polyamine depletion. bioRxiv [Preprint]. 2024 Jan 8:2024.01.07.573662. doi: 10.1101/2024.01.07.573662. PMID: 38260457; PMCID: PMC10802427.
15. Evageliou N.F., Haber M., Vu A., Laetsch T.W., Murray J., Gamble L.D., Cheng N.C., Liu K., Reese M., Corrigan K.A., Ziegler D.S., Webber H., Hayes C.S., Pawel B., Marshall G.M., Zhao H., Gilmour S.K., Norris M.D., Hogarty M.D. Polyamine antagonist therapies inhibit neuroblastoma initiation and progression. Clin Cancer Res. 2016;22(17):4391–404. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2539. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27012811.
16. Saulnier Sholler G.L., Gerner E.W., Bergendahl G., MacArthur R.B., VanderWerff A., Ashikaga T., Bond J.P., Ferguson W., Roberts W., Wada R.K., Eslin D., Kraveka J.M., Kaplan J., Mitchell D., Parikh N.S., Neville K., Sender L., Higgins T., Kawakita M., Hiramatsu K., Moriya S.S., Bachmann A.S. A Phase I trial of DFMO targeting polyamine addiction in patients with relapsed/refractory neuroblastoma. PLoS One. 2015;10(5):e0127246. doi: 10.1371/journal.pone.0127246. PMID: 26018967; PMCID: PMC4446210.
17. Hogarty M.D., Ziegler D.S., Franson A., Chi Y.Y., Tsao-Wei D., Liu K., Vemu R., Gerner E.W., Bruckheimer E., Shamirian A., Hasenauer B., Balis F.M., Groshen S., Norris M.D., Haber M., Park J.R., Matthay K.K., Marachelian A. Phase 1 study of high-dose DFMO, celecoxib, cyclophosphamide and topotecan for patients with relapsed neuroblastoma: a New Approaches to Neuroblastoma Therapy trial. Br J Cancer. 2024;130(5):788–97. doi: 10.1038/s41416-023-02525-2. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38200233; PMCID: PMC10912730.
18. Sholler G.L.S., Ferguson W., Bergendahl G., Bond J.P., Neville K., Eslin D., Brown V., Roberts W., Wada R.K., Oesterheld J., Mitchell D., Foley J., Parikh N.S., Eshun F., Zage P., Rawwas J., Sencer S., Pankiewicz D., Quinn M., Rich M., Junewick J., Kraveka J.M. Maintenance DFMO increases survival in high risk neuroblastoma. Sci Rep. 2018;8(1):14445. doi: 10.1038/s41598-018-32659-w. PMID: 30262852; PMCID: PMC6160434.
19. Lewis E.C., Kraveka J.M., Ferguson W., Eslin D., Brown V.I., Bergendahl G., Roberts W., Wada R.K., Oesterheld J., Mitchell D., Foley J., Zage P., Rawwas J., Rich M., Lorenzi E., Broglio K., Berry D., Saulnier Sholler G.L. A subset analysis of a phase II trial evaluating the use of DFMO as maintenance therapy for high-risk neuroblastoma. Int J Cancer. 2020;147(11):3152–9. doi: 10.1002/ijc.33044. Epub 2020 May 24. PMID: 32391579; PMCID: PMC7586843.
20. Oesterheld J., Ferguson W., Kraveka J.M., Bergendahl G., Clinch T., Lorenzi E., Berry D., Wada R.K., Isakoff M.S., Eslin D.E., Brown V.I., Roberts W., Zage P., Harrod V.L., Mitchell D.S., Hanson D., Saulnier Sholler G.L. Eflornithine as postimmunotherapy maintenance in high-risk neuroblastoma: externally controlled, propensity score-matched survival outcome comparisons. J Clin Oncol. 2024;42(1):90–102. doi: 10.1200/JCO.22.02875. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37883734; PMCID: PMC10730038.
21. Ferguson W., Kraveka J.M., Bergendahl G., Moore A., Clinch T., Saulnier Sholler G. Survival outcomes in patients with high-risk neuroblastoma on eflornithine (DFMO) maintenance: matched external control analysis at 7-year follow-up. Advances in Neuroblastoma Research Association. 2025. Abstract No. PP-181.
22. Macy M.E., Naranjo A., Zhang F.F., Acord M., Cash T., DuBois S.G., Haunani Foster J., Knight K.R., Hogarty M.D., Mody R., Morgenstern D.A., Parisi M.T., Pinto N., Reynolds C.P., Keyel M.E., Shulkin B.L., Simon Ziegler D., Bagatell R., Park J.R., Goldsmith K.C. A phase 2 randomized study of chemoimmunotherapy with or without eflornithine (DFMO) in relapsed/refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group (COG) report. J Clin Oncol. 2025;43(16 suppl). doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.10001.
23. [Electronic resource]: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroblastoma.pdf (accessed 03.09.2025).

Статья поступила в редакцию: 01.09.2025. Принята в печать: 10.10.2025.
Article was received by the editorial staff: 01.09.2025. Accepted for publication: 10.10.2025.