

structured treatment modifications based on the response to treatment, on molecular targeted therapies for patients with distinct molecular aberrations, or combinations of all three strategies. With growing knowledge on the molecular and immunological mechanisms of neuroblastoma, more and more adaptations of treatment meeting the individual needs of the patient are developed. In the near future, patient derived xenograft systems may allow in vivo testing of several

compounds in parallel to the treatment of the patient. However, any strategy on treatment individualization has to be evaluated in controlled prospective clinical trials of neuroblastoma patients. Since the number of patients is small, such clinical trials require international cooperation.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Индивидуализированная терапия нейробластомы*

Т. Симон¹, М. Фишер², Б. Херо¹

¹Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Кельнский университет, Кельн, Германия;

²Отделение экспериментальной детской онкологии, Кельнский университет, Кельн, Германия

Контактные данные: Торстен Симон thorsten.simon@uk-koeln.de

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Нейробластома (НБ) — злокачественная эмбриональная опухоль детского возраста, характеризующаяся возможностью развития спонтанной регрессии у пациентов группы низкого риска или регрессии опухоли после проведения низкодозовой полихимиотерапии. В отличие от больных указанной группы большинство пациентов группы высокого риска имеют крайне неблагоприятный прогноз, несмотря на проведение интенсивной мультимодальной терапии. Поэтому НБ является идеальной моделью для внедрения индивидуализированных терапевтических подходов. В течение многих лет пациентам с НБ проводилось риск-адаптированное лечение в соответствии с клиническими характеристиками заболевания и молекулярными особенностями опухоли на момент постановки диагноза.

В последнее время все большее значение приобретает внедрение подходов терапии, основанных на модификации лечения при проведении оценки ответа на проводимую терапию, а также использование таргетной молекулярной терапии, направленной против определенных молекулярно-генетических аномалий. Однако каждый терапевтический подход должен основываться на проспективных клинических исследованиях.

Ключевые слова: дети, онкология, нейробластома, индивидуализация лечения

Введение

Нейробластома (НБ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей у детей раннего возраста. В зависимости от индивидуальных характеристик опухоли НБ может либо регрессировать после минимальной полихимиотерапии или даже без лечения, либо приводить к смерти, несмотря на проведение комбинированной высокоинтенсивной терапии. Поэтому НБ на протяжении многих лет рассматривалась как модель для риск-адаптированной терапии. Комбинация определенных клинических и молекулярных данных позволяет адаптировать терапию в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Индивидуализированное лечение направлено на то, чтобы избежать неэффективных методов при рефрактерном течении заболевания, вы-

деляя группу пациентов для проведения альтернативных экспериментальных методов лечения, а также для деэскалации терапии для пациентов группы низкого риска. Основная стратегия индивидуализированной терапии злокачественных новообразований основана на риск-адаптированном лечении [1] путем определения факторов риска до начала терапии, основанных на клинических и/или молекулярных характеристиках опухоли [2], модификации терапии в зависимости от ответа на лечение [3] и молекулярной таргетной терапии, основанной на индивидуальных молекулярных характеристиках опухоли (табл. 1). Важно отметить, что индивидуализация терапия должна проводиться на основе четко структурированных рекомендаций, которые являются или предметом изучения в проспективных клинических иссле-

*Оригинальная статья, подготовленная по материалам выступления на Конгрессе SIOP Asia — 2016 25–27 мая 2016 г. (Москва). Публикуются оригинальная статья и ее перевод. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

Таблица 1. Общие подходы к индивидуализации лечения НБ

Стратификация лечения по оценке инициальной группы риска
Стратификация лечения согласно молекулярной оценке индивидуального риска
Адаптация лечения по индивидуальному ответу на терапию
Таргетное лечение согласно индивидуальным молекулярным абберациям

дованиях, или уже были изучены ранее в подобного рода исследованиях. Индивидуализированная терапия, основанная исключительно на личностном восприятии врачом или его ожиданиях, очень вероятно ухудшает прогноз для пациентов.

Индивидуализация терапии, основанная на точном определении группы риска на момент постановки диагноза. Группы риска при нейробластоме

В течение последних десятилетий были определены клинические и молекулярно-генетические прогностические факторы для определения индивидуальных рисков развития рецидива и, как следствие, оформлены потребности в индивидуальном лечении для каждого больного. Общепринятыми факторами риска являются стадия заболевания, возраст на момент постановки диагноза, а также амплификация в протоонкогене *MYCN* [1, 2]. Некоторые клинические исследования также использовали определение статуса короткого плеча 1-й хромосомы (1p) [3–5] и гистологическую классификацию Shimada [6–9] в качестве дополнительных критериев для выделения пациентов группы высокого риска. Другие клинические и молекулярные факторы, такие как делеция хромосомы 11q [10, 11], увеличение генетического материала в локусе 17Q [12, 13], экспрессия рецепторов Trk [14–16], статус фосфорилирования Akt [17], профиль экспрессии РНК [18–21] и геномный анализ [22, 23] также использовались для выделения групп пациентов с хорошим и плохим прогнозом, однако до настоящего времени результаты проспективных клинических исследований, основанные на изучении данных маркеров, не были опубликованы.

Недавно International Neuroblastoma Risk Group (INRG) обобщила клинические и молекулярные данные более чем 8 800 пациентов с НБ, что стало основой для расширенного анализа факторов риска при НБ и разработке новой системы оценки распространенности процесса при данном заболевании – International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS). В отличие от послеоперационной системы стадирования (INSS) [24], предоперационная система стадирования INRGSS показывает различия между локализованными опухолями L1 без визуализационных факторов риска, локализованными опухолями L2, которые имеют определенные визуализационные факто-

ры риска, что делает первичную резекцию в полном объеме маловероятной [25], стадией M с метастазами, стадией MS для детей в возрасте до 18 месяцев, когда метастазы ограничиваются кожей, печенью и костным мозгом [25].

На основании таких параметров, как INRGSS, гистология, степень дифференцировки опухоли, статус *MYCN*, статус 11q, плоидность, INRG разделяет пациентов на 16 подгрупп, которые в свою очередь могут быть объединены в 4 группы риска: очень низкого, низкого, промежуточного и высокого риска [1].

Группа высокого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов ≥ 18 месяцев на момент постановки диагноза с метастатической формой НБ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – $23 \pm 1\%$, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – $31 \pm 1\%$), всех пациентов с локализованными стадиями и стадией MS НБ с амплификацией *MYCN* (5-летняя БСВ – $46 \pm 4\%$, 5-летняя ОВ – $53 \pm 4\%$) и стадией M пациентов < 18 месяцев с амплификацией *MYCN* (5-летняя БСВ – $26 \pm 4\%$, 5-летняя ОВ – $29 \pm 4\%$). Кроме того, пациенты со стадией MS младше 18 месяцев с делецией 11q также были включены в группу высокого риска, однако выделение этой очень небольшой подгруппы по-прежнему является предметом дискуссий.

Группа промежуточного риска в рамках INRGSS включает в себя пациентов < 18 месяцев со стадией L2 с абберациями хромосомы 11q, за исключением ганглионейромы и ганглионейробластомы, пациентов ≥ 18 месяцев со стадией L2, либо с дифференцирующейся НБ с абберацией 11q или низко и недифференцированной НБ независимо от статуса хромосомы 11q, и пациентов со стадией M НБ < 18 месяцев с диплоидным набором хромосом.

Группа низкого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов < 18 месяцев со стадией L2 за исключением созревающей ганглионейромы и смешанной ганглионейробластомы с нормальным статусом 11q, пациентов ≥ 18 месяцев со стадией L2 с дифференцирующейся узловой ганглионейробластомой или НБ с нормальным статусом 11q, и пациентов < 18 месяцев со стадией M и гиперплоидным набором хромосом.

Группа очень низкого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов со стадиями L1 и L2 с гистологическим вариантом созревающей ганглионейробластомы и смешанной ганглионейробластомы, всех больных со стадией L1 НБ, кроме созревающей ганглионейробластомы и смешанной ганглионейробластомы и всех пациентов < 18 месяцев со стадией MS без аббераций 11q.

Молекулярно-генетические прогностические факторы

У большинства пациентов низкой и промежуточной группы риска можно добиться длительной первой ремиссии путем использования ограниченной по объ-

ему терапии [26–28]. Кроме того, большинство рецидивов или прогрессий в этой группе излечивается с использованием средней по интенсивности терапии 2-й линии. Тем не менее у части пациентов развиваются последовательные рецидивы и прогрессия, приводящие в конечном итоге к гибели. Выделение данной группы больных, имеющих повышенный риск развития неблагоприятного течения заболевания, в целях оптимизации терапии 1-й линии в момент постановки диагноза представляется чрезвычайно трудным. Ретроспективные исследования указывают на то, что молекулярные анализы, основанные на оценке хромосомных aberrаций, определяемых методом сравнительной геномной гибридизации [29], и анализ экспрессии РНК на основе технологии микрочипов [18, 30] могут позволить идентифицировать группу риска у этих пациентов. У детей раннего возраста наличие сегментарных хромосомных aberrаций в опухоли было ассоциировано с худшим исходом (5-летняя БСВ – $70,7 \pm 6,6\%$) по сравнению с детьми, у которых в опухоли не было выявлено сегментарных хромосомных aberrаций (5-летняя БСВ – $92,0 \pm 2,1\%$). Влияние на прогноз сегментарных хромосомных aberrаций было еще более выражено в подгруппе пациентов с 4S стадией, которым не проводилась терапия на первом этапе (5-летняя БСВ – $25,0 \pm 15,3\%$ vs. $95,3 \pm 3,2\%$) [29]. Другой подход основан на оценке профиля экспрессии генов, который был получен путем изучения уровня экспрессии РНК у пациентов с НБ, характеризующихся благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Использование классификатора, основанного на оценке уровня экспрессии генов, позволяло более точно выявить пациентов, имеющих повышенный риск развития неблагоприятных событий по сравнению с используемыми стратификационными критериями. Среди пациентов, стратифицированных в группу низкого риска на основании стадии, возраста и статуса гена *MYCN*, классификатор позволял выделить небольшую подгруппу больных с неблагоприятным прогнозом (5-летняя БСВ – $29 \pm 10\%$ vs. $84 \pm 2\%$, 5-летняя ОВ – $76 \pm 11\%$ vs. $99 \pm 1\%$). Аналогичные результаты были получены у пациентов группы промежуточного и высокого риска. Для группы промежуточного риска 5-летняя БСВ составляла $41 \pm 10\%$ vs. $88 \pm 6\%$, 5-летняя ОВ – $70 \pm 9\%$ vs. 100% . Для группы высокого риска 5-летняя БСВ составила $33 \pm 3\%$ vs. $63 \pm 9\%$, 5-летняя ОВ – $46 \pm 4\%$ vs. $83 \pm 7\%$ [30]. Проспективные клинические исследования, направленные на оценку возможности улучшения прогноза на основе изучения дополнительных молекулярно-генетических маркеров, в настоящее время уже открыты или планируются к открытию в самое ближайшее время. В данных исследованиях индивидуализация терапии будет включать интенсификацию лечения у пациентов с неблагоприятным молекулярно-генетическим профилем или наоборот

редукцию терапии у больных с благоприятными характеристиками.

Индивидуализация терапии на основе ответа на терапию. Нейробластома группы высокого и промежуточного риска

Спонтанная регрессия НБ у детей первого года жизни очень хорошо описанный феномен [27, 31–34]. Чрезмерная диагностика локализованной НБ, которая связана с осуществлением скрининговых программ, также показывает определенное число спонтанных регрессий в течение или после первого года жизни [35]. Индивидуализация пациентов с НБ низкого риска связана прежде всего с деэскалацией химиотерапии (ХТ) и лимитированием объема операции у больных с благоприятным профилем риска. Это также ведет к тому, что будет определено то ограниченное число пациентов группы низкого риска, у которых имеется высокая предрасположенность к прогрессии опухоли, которая, в конечном счете, может приводить к смерти, несмотря на применение различных терапевтических подходов. Немецкое исследование NB-95-S показало высокое число спонтанных регрессий в группе пациентов младше 1 года при локализованной форме заболевания. Некоторые дети данной возрастной группы требовали проведения ХТ в связи с необходимостью преодоления временно появившейся прогрессии опухоли [27]. В данном исследовании было продемонстрировано, что ХТ с ограниченной интенсивностью может способствовать регрессии при НБ низкого риска. Этот подход был доработан и в настоящее время протестирован в исследовании NB-2004, включающем расширенную когорту пациентов с заболеванием группы низкого риска (1-я стадия НБ – с включением пациентов в возрасте 0–21 год на момент постановки диагноза; 2-я стадия НБ – возраст 0–21 год на момент постановки диагноза, без aberrации хромосомы 1p; 3-я стадия НБ – пациенты в возрасте 0–2 года, без aberrаций хромосомы 1p и 4S стадия – пациенты в возрасте первого года жизни на момент постановки диагноза). Пациенты с жизнеугрожающими симптомами или с быстрой прогрессией опухоли, которые относятся к группе наблюдения, должны получать терапию винкристином, циклофосфамидом и доксорубицином. Согласно протоколу ХТ прекращается, как только разрешаются симптомы, связанные с опухолью и/или останавливается прогрессия опухоли. Результаты исследования NB-2004 пока не опубликованы, но промежуточный анализ показывает возможность снижения объема ХТ без увеличения числа событий и смертей.

Нейробластома высокой группы риска

Ситуация достаточно сильно отличается в случае НБ группы высокого риска. Широкий спектр высокоинтенсивной мультимодальной терапии позволяет до-

бываться выздоровления 50 % пациентов в течение как минимум 5 лет после постановки диагноза [36]. На отдаленном этапе пациенты с НБ группы высокого риска сталкиваются с поздними эффектами, такими как нарушение слуха [37–40], гипотиреозидизм [40, 41], фокальная узловая гиперплазия печени [42], заболевания легких и сердца [43], а также вторые опухоли [44–46]. Ранняя оценка ответа необходима для определения больных, у которых последующая индукционная ХТ может потерпеть неудачу и которым могут потребоваться новые экспериментальные подходы к терапии. Несколько подходов применялись для определения пациентов группы ультравысокого риска: исследования прогностического значения остаточного вовлечения костного мозга с использованием различных техник, таких как иммуноцитология и метод полимеразной цепной реакции, которые могут давать противоречивые результаты [47–49]. Проспективные исследования по изучению прогностической ценности санации костного мозга с использованием стандартизованных техник по-прежнему находятся в разработке, но финальные результаты пока недоступны. Поздняя санация метайодбензилгуанидин (МЙБГ)-позитивных очагов во время индукционной ХТ была определена как прогноз плохого исхода по ретроспективным данным [50, 51]. Прогностическое значение наличия остаточных МЙБГ-позитивных очагов во время или после индукционной ХТ было увеличено благодаря применению полуоценочных систем, таких как системы Кюри и SIOPEN [51–53]. В дополнение ответ первичной опухоли также был определен как прогностический фактор исхода у пациентов с 4-й стадией НБ, так же как и у пациентов с амплификацией *MYCN* вне зависимости от стадии. Однако только редукция наиболее продолжительного диаметра опухоли более чем на 30 %, но не сокращение объема опухоли во время индукционной ХТ, была связана с лучшими БСВ и ОВ [54].

Индивидуализация терапии с помощью молекулярных таргетных препаратов

Другой многообещающий инновационный подход к терапии в настоящее время — это применение препаратов, которые взаимодействуют на таргетном уровне с опухолевыми клетками. Серьезные системные эффекты на неопухолевые ткани могут быть значительно снижены или даже исключены, когда молекулярная цель не экспрессируется на немутантных или нормальных клетках. Примеры некоторых молекулярных целей при НБ представлены в табл. 2. Ганглиозид GD2 является целью для GD2-направленной иммунотерапии [55–58]. Он в большей степени экспрессируется на клетках первичной НБ. Однако анти-GD2-направленные препараты нацелены на опухолевые клетки, но данный вид терапии не является индивидуализированным. Ангиогенез чрезмерен у всех пациентов с НБ. Преклинические данные

об эффективности антиангиогенных препаратов противоречивы [59, 60], в то время как клинические исследования I фазы показывают обнадеживающие результаты [61, 62]. Норэпинефриновая транспортная система является молекулярной основой МЙБГ-терапии [63–66]. Высокодозная МЙБГ-терапия часто применяется в случае наличия МЙБГ-позитивных очагов после индукционной ХТ, и это является примером ответ-адаптированной индивидуальной терапии в случае применения ее в 1-й линии лечения [65]. В дополнение МЙБГ-терапия также может применяться как продвинутый вариант лечения и в случае рецидивов МЙБГ-позитивных НБ [64, 68, 69]. Более того, патологический путь RAS/MAPK играет важную роль в росте опухоли, в частности при рецидиве НБ [17, 70, 71]. Лечение с использованием выбранных ингибиторов, завершающих элементов патологического пути, расценивается как многообещающий подход в контексте таргетной терапии [70, 72–77]. Однако клинические данные по данному виду терапии, в частности в комбинации с ХТ, в настоящее время крайне ограничены [78, 79].

Частота мутаций при НБ низка, а спектр мутаций гетерогенен, что определяет ограниченное число потенциальных целей для индивидуализированной молекулярной терапии [80]. Наиболее свежие исследования показывают, что молекулярной основой НБ является активация механизма поддержания теломеров, отделяющего их от опухолей, которые в конечном счете регрессируют [81]. Поддержание теломеров может быть вызвано как индукцией теломераз, вызванных перестройкой гена *TERT*, кодирующего теломеразную обратную транскриптазу, или амплификацией *MYCN*, или активацией альтернативного удлиненного пути теломеров, связанного с инактивирующей *ATRX*-мутацией. В общем нацеливание на aberrантные молекулярные структуры расценивается как идеальный пример индивидуализированной стратегии терапии, поскольку подобный подход связан с индивидуальной молекулярной характеристикой опухоли. Большинство молекулярных aberrаций, наблюдаемых при НБ не являются специфическими для данной опухоли, а именно индукция теломеразы, которая может быть найдена при большинстве опухолей, или активирующие *ALK*-мутации, которые могут также возникать у пациентов с лимфомами или раком легкого. Более того, большинство молекулярных таргетных препаратов эффективны только при наличии aberrантной цели или необходимого патологического пути в ткани опухоли у индивидуальных пациентов. Биопсия опухоли и сохранение ткани в биобанке является необходимым условием при первичной диагностике или рецидиве.

Одной из наиболее многообещающих целей при НБ является активирующая мутация тирозинового рецептора киназы *ALK*, которая может быть найдена примерно у 10 % пациентов с НБ [82, 83]. Одно исследование

Таблица 2. Примеры молекулярных целей при НБ

Цель	Агент	Статус при НБ	Преคลินิกеские данные	Клинические исследования, включающие пациентов с НБ
Ганглиозид GD2	Анти-GD2-антитела	Экспрессируются у > 90 % пациентов с НБ	[93]	[55–58]
Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)	Bevacizumab	Эксперсия зависит от стадии опухоли	[94, 95]	[61, 62]
Переносчик норэпинефрина (NET)	МЙБГ	Экспрессируются у > 90 % пациентов с НБ	[63]	[64–66]
МЕК	Binimetinib, Selumetinib	Активен во всех случаях НБ	[70, 72]	Пока недоступны
mTOR	Everolimus, Temsirolimus	Активен во всех случаях НБ	[73, 74]	[78, 79]
PI3-киназа	SF1101/LY294002	Переэкспрессируется у 50 % пациентов с НБ	[75–77]	Пока недоступны
ALK	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib	Мутировавший или амплифицируется у 20 % пациентов с НБ	[83]	[82, 84]
Киназа аврора А	Alisertib	Амплифицируется у 20 % пациентов с НБ	[90]	[91, 92]

I фазы по использованию ALK-ингибитора кризотиниба в случае рефрактерных солидных опухолей у детей продемонстрировало приемлемую токсичность и многообещающий ответ. Среди 11 пациентов с НБ с известными мутациями ALK удалось добиться 1 полной ремиссии и 2 стабилизаций состояния [82, 84]. Ожидается, что новые ингибиторы ALK, такие как серитиниб и алектиниб будут более эффективными при различных видах ALK-мутаций [85–87]. В настоящее время проводятся исследования III фазы при первичной НБ с ALK-мутациями, в будущем они позволят оценить влияние ингибиторов ALK в качестве элементов высокоинтенсивных мультимодальных протоколов.

Амплификация онкогена *MYSN* определяется примерно у 20 % пациентов с НБ. Эффективная ингибция *MYSN* с помощью ВЕТ-бромодоменных ингибиторов была продемонстрирована *in vitro*, но препараты для клинических исследований в настоящее время недоступны [88]. Патологический путь *MYSN* был определен потенциальной целью молекулярной терапии через ингибцию киназы аврора А в качестве альтернативного подхода. Киназа аврора А играет решающую роль в стабилизации и деградации *MYSN* и тем самым может рассматриваться как потенциальная цель [89, 90]. Ингибитор киназы аврора А ализертиб был недавно успешно протестирован как в качестве монотерапии [91], так и в комбинации с иринотеканом и темозоломидом [92].

Заключение

НБ является идеальной моделью опухоли для разработки индивидуализированной терапии в связи с гетерогенностью ее течения. Индивидуализация лечения рака также может основываться на точной оценке инициального риска пациента на момент постановки диагноза в качестве предпосылки для риск-адаптированной терапии, структурирования модификации терапии, основываясь на эффективности лечения, внедрения молекулярной таргетной терапии у больных с различными молекулярными абберациями или комбинации всех трех стратегий. С ростом числа знаний по молекулярным иммунологическим механизмам развития НБ разрабатывается все более адаптированная терапия, которая удовлетворяет индивидуальным потребностям пациентов. В ближайшем будущем для лечения будут использоваться ксенографтные системы, которые позволят проводить *in vivo* параллельное тестирование различных составов препаратов для лечения. Однако любая стратегия индивидуализации терапии должна быть оценена в контролируемых проспективных исследованиях у пациентов с НБ. Так как число больных невелико, такие клинические исследования должны выполняться на базе международного сотрудничества.

Конфликт интересов

Авторы не декларируют конфликта интересов.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Cohn, S.L., A.D. Pearson, W.B. London, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2): p. 289-97.
2. London, W.B., L. Boni, T. Simon, et al., The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*, 2005. 228(1-2): p. 257-66.
3. Maris, J.M., M.J. Weiss, C. Guo, et al., Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(9): p. 1888-99.
4. Simon, T., R. Spitz, A. Faldum, et al., New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(12): p. 791-6.
5. Caron, H., P. van Sluis, J. de Kraker, et al., Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1996. 334(4): p. 225-30.
6. Shimada, H., I.M. Ambros, L.P. Dehner, et al., Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 1999. 86(2): p. 349-63.
7. Shimada, H., J. Chatten, W.A. Newton, Jr., et al., Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*, 1984. 73(2): p. 405-16.
8. George, R.E., S. Li, C. Medeiros-Nancarrow, et al., High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2891-6.
9. Matthay, K.K., C.P. Reynolds, R.C. Seeger, et al., Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1007-13.
10. Spitz, R., B. Hero, T. Simon, et al., Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4S neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(11 Pt 1): p. 3368-73.
11. Attiyeh, E.F., W.B. London, Y.P. Mosse, et al., Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*, 2005. 353(21): p. 2243-53.
12. Bown, N., S. Cotterill, M. Lastowska, et al., Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(25): p. 1954-61.
13. Lastowska, M., S. Cotterill, N. Bown, et al., Breakpoint position on 17q identifies the most aggressive neuroblastoma tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. 34(4): p. 428-36.
14. Brodeur, G.M., J.E. Minturn, R. Ho, et al., Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(10): p. 3244-50.
15. Nakagawara, A., M. Arima-Nakagawara, N.J. Scavarda, et al., Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1993. 328(12): p. 847-54.
16. Brodeur, G.M., TRK-a expression in neuroblastomas: a new prognostic marker with biological and clinical significance. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(5): p. 344-5.
17. Opel, D., C. Poremba, T. Simon, et al., Activation of Akt predicts poor outcome in neuroblastoma. *Cancer Res*, 2007. 67(2): p. 735-45.
18. Oberthuer, A., B. Hero, F. Berthold, et al., Prognostic impact of gene expression-based classification for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28(21): p. 3506-15.
19. Asgharzadeh, S., R. Pique-Regi, R. Sposto, et al., Prognostic significance of gene expression profiles of metastatic neuroblastomas lacking MYCN gene amplification. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(17): p. 1193-203.
20. Ohira, M., S. Oba, Y. Nakamura, et al., Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate risk neuroblastomas. *Cancer Cell*, 2005. 7(4): p. 337-50.
21. Oberthuer, A., F. Berthold, P. Warnat, et al., Customized oligonucleotide microarray gene expression-based classification of neuroblastoma patients outperforms current clinical risk stratification. *J Clin Oncol*, 2006. 24(31): p. 5070-8.
22. Janoueix-Lerosey, I., G. Schleiermacher, E. Michels, et al., Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1026-33.
23. Spitz, R., A. Oberthuer, M. Zapatka, et al., Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastomas reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006. 45(12): p. 1130-42.
24. Brodeur, G.M., J. Pritchard, F. Berthold, et al., Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 1993. 11(8): p. 1466-77.
25. Monclair, T., G.M. Brodeur, P.F. Ambros, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2): p. 298-303.
26. De Bernardi, B., M. Gerrard, L. Boni, et al., Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1034-40.
27. Hero, B., T. Simon, R. Spitz, et al., Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*, 2008. 26(9): p. 1504-10.
28. Rubie, H., B. De Bernardi, M. Gerrard, et al., Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol*, 2011. 29(4): p. 449-55.
29. Schleiermacher, G., V. Mosseri, W.B. London, et al., Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer*, 2012. 107(8): p. 1418-22.
30. Oberthuer, A., D. Juraeva, B. Hero, et al., Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(8): p. 1904-15.
31. Carlsen, N.L., Neuroblastoma: epidemiology and pattern of regression. Problems in interpreting results of mass screening. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992. 14(2): p. 103-10.
32. Cheung, N.K., B.H. Kushner, M.P. LaQuaglia, et al., Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy: an analysis of clinical and biological markers. *Eur J Cancer*, 1997. 33(12): p. 2117-20.
33. Kushner, B.H., N.K. Cheung, M.P. LaQuaglia, et al., Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol*, 1996. 14(2): p. 373-81.
34. Evans, A.E., J. Gerson, and L. Schnauffer, Spontaneous regression of neuroblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1976. 44: p. 49-54.
35. Schilling, F.H., C. Spix, F. Berthold, et al., Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 2002. 346(14): p. 1047-53.
36. Pinto, N.R., M.A. Applebaum, S.L. Volchenbom, et al., Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for

- Neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(27): p. 3008-17.
37. Bertolini, P., M. Lassalle, G. Mercier, et al., Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(10): p. 649-55.
38. Simon, T., B. Hero, W. Dupuis, et al., The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Padiatr*, 2002. 214(4): p. 149-52.
39. Grewal, S., T. Merchant, R. Reymond, et al., Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 2010. 125(4): p. e938-50.
40. Laverdiere, C., N.K. Cheung, B.H. Kushner, et al., Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. 45(3): p. 324-32.
41. Bhandari, S., N.K. Cheung, B.H. Kushner, et al., Hypothyroidism after 131I-monoclonal antibody treatment of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 55(1): p. 76-80.
42. Benz-Bohm, G., B. Hero, A. Gossmann, et al., Focal nodular hyperplasia of the liver in longterm survivors of neuroblastoma: how much diagnostic imaging is necessary? *Eur J Radiol*, 2010. 74(3): p. e1-5.
43. Laverdiere, C., Q. Liu, Y. Yasui, et al., Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(16): p. 1131-40.
44. Rubino, C., E. Adjadj, S. Guerin, et al., Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer*, 2003. 107(5): p. 791-6.
45. Bhatti, P., L.H. Veiga, C.M. Ronckers, et al., Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*, 2010. 174(6): p. 741-52.
46. Danner-Koptik, K.E., N.S. Majhail, R. Brazauskas, et al., Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2013. 48(3): p. 363-8.
47. Stutterheim, J., L. Zappeij-Kannegieter, R. Versteeg, et al., The prognostic value of fast molecular response of marrow disease in patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 2011. 47(8): p. 1193-202.
48. Cheung, I.Y., Y. Feng, and N.K. Cheung, Early negative minimal residual disease in bone marrow after immunotherapy is less predictive of late or non-marrow relapse among patients with high-risk stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(7): p. E32-4.
49. Cai, J.Y., Y.J. Tang, L.M. Jiang, et al., Prognostic influence of minimal residual disease detected by flow cytometry and peripheral blood stem cell transplantation by CD34+ selection in childhood advanced neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 49(7): p. 952-7.
50. Schmidt, M., T. Simon, B. Hero, et al., The prognostic impact of functional imaging with (¹²³I)-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer*, 2008. 44(11): p. 1552-8.
51. Decarolis, B., C. Schneider, B. Hero, et al., Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol*, 2013. 31(7): p. 944-51.
52. Matthay, K.K., V. Edeline, J. Lumbroso, et al., Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2003. 21(13): p. 2486-91.
53. Matthay, K.K., B. Shulkin, R. Ladenstein, et al., Criteria for evaluation of disease extent by (¹²³I)-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*, 2010. 102(9): p. 1319-26.
54. Bagatell, R., K. McHugh, A. Naranjo, et al., Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34(7): p. 740-6.
55. Yu, A.L., A.L. Gilman, M.F. Ozkaynak, et al., Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(14): p. 1324-34.
56. Simon, T., B. Hero, A. Faldum, et al., Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 21.
57. Cheung, N.K., I.Y. Cheung, B.H. Kushner, et al., 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. 30(26): p. 3264-70.
58. Siebert, N., C. Eger, D. Seidel, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*, 2016: p. 1-13.
59. Dickson, P.V., J.B. Hamner, T.L. Sims, et al., Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(13): p. 3942-50.
60. Segerstrom, L., D. Fuchs, U. Backman, et al., The anti-VEGF antibody bevacizumab potentially reduces the growth rate of high-risk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res*, 2006. 60(5): p. 576-81.
61. Glade Bender, J.L., P.C. Adamson, J.M. Reid, et al., Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(3): p. 399-405.
62. Glade Bender, J.L., A. Lee, J.M. Reid, et al., Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*, 2013. 31(24): p. 3034-43.
63. Streby, K.A., N. Shah, M.A. Ranalli, et al., Nothing but NET: a review of norepinephrine transporter expression and efficacy of 131I-mIBG therapy. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(1): p. 5-11.
64. George, S.L., N. Falzone, S. Chittenden, et al., Individualized 131I-mIBG therapy in the management of refractory and relapsed neuroblastoma. *Nucl Med Commun*, 2016.
65. Schmidt, M., T. Simon, B. Hero, et al., Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin*, 2006. 45(4): p. 145-51; quiz N39-40.
66. Kraal, K.C., G.A. Tytgat, B.L. van Eck-Smit, et al., Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of 131I-MIBG and topotecan. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(11): p. 1886-91.
67. de Kraker, J., K.A. Hoefnagel, A.C. Verschuur, et al., Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*, 2008. 44(4): p. 551-6.
68. Matthay, K.K., K. DeSantes, B. Hasegawa, et al., Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): p. 229-36.
69. Matthay, K.K., J.P. Huberty, R.S. Hattner, et al., Efficacy and safety of [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with refractory neuroblastoma. *J Nucl Biol Med*, 1991. 35(4): p. 244-7.

70. Eleveld, T.F., D.A. Oldridge, V. Bernard, et al., Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet*, 2015. 47(8): p. 864-71.
71. Schramm, A., J. Koster, Y. Assenov, et al., Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*, 2015. 47(8): p. 872-7.
72. Woodfield, S.E., L. Zhang, K.A. Scorsone, et al., Binimetinib inhibits MEK and is effective against neuroblastoma tumor cells with low NF1 expression. *BMC Cancer*, 2016. 16: p. 172.
73. Johnsen, J.I., L. Segerstrom, A. Orrego, et al., Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth in vitro and in vivo. *Oncogene*, 2008. 27(20): p. 2910-22.
74. Kiessling, M.K., A. Curioni-Fontecedro, P. Samaras, et al., Targeting the mTOR Complex by Everolimus in NRAS Mutant Neuroblastoma. *PLoS One*, 2016. 11(1): p. e0147682.
75. Peirce, S.K., H.W. Findley, C. Prince, et al., The PI-3 kinase-Akt-MDM2-survivin signaling axis in high-risk neuroblastoma: a target for PI-3 kinase inhibitor intervention. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011. 68(2): p. 325-35.
76. Boller, D., A. Schramm, K.T. Doepfner, et al., Targeting the phosphoinositide 3-kinase isoform p110delta impairs growth and survival in neuroblastoma cells. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(4): p. 1172-81.
77. Westhoff, M.A., G. Karpel-Massler, O. Bruhl, et al., A critical evaluation of PI3K inhibition in Glioblastoma and Neuroblastoma therapy. *Mol Cell Ther*, 2014. 2: p. 32.
78. Spunt, S.L., S.A. Grupp, T.A. Vik, et al., Phase I study of temsirolimus in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29(21): p. 2933-40.
79. Bagatell, R., R. Norris, A.M. Ingle, et al., Phase I trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(5): p. 833-9.
80. Pugh, T.J., O. Morozova, E.F. Attiyeh, et al., The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet*, 2013. 45(3): p. 279-84.
81. Peifer, M., F. Hertwig, F. Roels, et al., Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature*, 2015. 526(7575): p. 700-4.
82. Mosse, Y.P., Anaplastic Lymphoma Kinase as a Cancer Target in Pediatric Malignancies. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(3): p. 546-52.
83. Mosse, Y.P., M. Laudenslager, L. Longo, et al., Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*, 2008. 455(7215): p. 930-5.
84. Mosse, Y.P., M.S. Lim, S.D. Voss, et al., Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 472-80.
85. Schulte, J.H., S. Schulte, L.C. Heukamp, et al., Targeted Therapy for Neuroblastoma: ALK Inhibitors. *Klin Padiatr*, 2013. 225(6): p. 303-8.
86. Amin, A.D., L. Li, S.S. Rajan, et al., TKI sensitivity patterns of novel kinase-domain mutations suggest therapeutic opportunities for patients with resistant ALK+ tumors. *Oncotarget*, 2016.
87. Wang, Y., L. Wang, S. Guan, et al., Novel ALK inhibitor AZD3463 inhibits neuroblastoma growth by overcoming crizotinib resistance and inducing apoptosis. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 19423.
88. Puissant, A., S.M. Frumm, G. Alexe, et al., Targeting MYCN in neuroblastoma by BET bromodomain inhibition. *Cancer Discov*, 2013. 3(3): p. 308-23.
89. Maris, J.M., Unholy matrimony: Aurora A and N-Myc as malignant partners in neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2009. 15(1): p. 5-6.
90. Otto, T., S. Horn, M. Brockmann, et al., Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2009. 15(1): p. 67-78.
91. Mosse, Y.P., E. Lipsitz, E. Fox, et al., Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of MLN8237, an investigational oral selective small-molecule inhibitor of Aurora kinase A: a Children's Oncology Group Phase I Consortium study. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(21): p. 6058-64.
92. DuBois, S.G., A. Marachelian, E. Fox, et al., Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol*, 2016. 34(12): p. 1368-75.
93. Mujoo, K., D.A. Cheresch, H.M. Yang, et al., Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth. *Cancer Res*, 1987. 47(4): p. 1098-104.
94. Fakhari, M., D. Pullirsch, K. Paya, et al., Upregulation of vascular endothelial growth factor receptors is associated with advanced neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 2002. 37(4): p. 582-7.
95. Eggert, A., N. Ikegaki, J. Kwiatkowski, et al., High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2000. 6(5): p. 1900-8.