

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

И.В. Казанцев¹, А.Г. Геворгян¹, Т.В. Юхта¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, Т.В. Андреева¹,
Е.В. Бабенко¹, М.А. Эстрина¹, П.С. Куга¹, А.П. Литвинов², С.В. Лапекин²,
С.А. Сафонова¹, Ю.А. Пунанов¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ²Радиологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 8

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Puя_Kazantsev@inbox.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) – первая по частоте экстракраниальная детская солидная опухоль. Прогноз пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным, что требует интенсивной комплексной терапии, включающей в себя высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Авторами представлен опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ в отделении трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения в когорте из 72 пациентов с НБ группы высокого риска. В 69 случаях применялся режим кондиционирования Ви-Mel (бусульфан 16 мг/кг, мелфалан 140 мг/м²), у 3 больных – режим 5D/5D (карбоплатин 1000 мг/м², иринотекан 150 мг/м², темозоломид 750 мг/м², этопозид 400 мг/м², циклофосфамид 140 мг/кг). В качестве источника трансплантата использовался аутологичный костный мозг (КМ) (n = 59; 82 %), стволовые клетки периферической крови (СКПК) (n = 11; 15 %), либо КМ и СКПК (n = 2; 3 %). У 52 (79 %) из 66 пациентов с исходным поражением КМ выполнена оценка потенциальной контаминации трансплантата методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Двухлетняя и 5-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили 61 % и 48 %, 41 % и 35 % соответственно. Основными факторами, негативно влияющими на ОВ и БСВ, были возраст на момент заболевания более 18 месяцев, сочетанное поражение костей и КМ, выявление амплификации MYCN, уровень нейронспецифической енолазы в дебюте заболевания более 100 нг/мл, резистентность к индукционной терапии, рецидив заболевания и сохранение метайодбензилгуанидин-позитивных очагов поражения до и после ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Заключение. Достигнутые результаты сопоставимы с литературными данными. В отдельных группах пациентов с НБ высокого риска ВДПХТ с ауто-ТГСК недостаточно эффективна. Необходимо совершенствование стратификации и использование дополнительных терапевтических методов.

Ключевые слова: химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейробластома, группа высокого риска, выживаемость, костный мозг, режим кондиционирования, амплификация MYCN, дети

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):11–20.

High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience

I.V. Kazantsev¹, A.G. Gevorgyan¹, T.V. Yukhta¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, T.V. Andreeva¹, E.V. Babenko¹, M.A. Estrina¹,
P.S. Kuga¹, A.P. Litvinov², S.V. Lapekin², S.A. Safonova¹, Yu.A. Punanov¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasyev¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

²Radiology Department of the Clinic at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 8 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial pediatric solid tumor. The high-risk group patients are characterized by adverse prognosis and require intensive complex therapy including high-dose chemotherapy (HDCT) with hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). The current study presents a single center experience of HSCT with auto-HSCT for high-risk NB performed

in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia.

Patients and methods. A cohort of 72 consecutive high-risk NB patients was included in the study. Among them 69 patients received Bu-Mel conditioning regimen (busulfan 16 mg/kg, melphalan 140 mg/m²), in 3 patients the 5D/5D regimen was used (carboplatin 1000 mg/m², irinotecan 150 mg/m², temozolomide 750 mg/m², etoposide 400 mg/m², cyclophosphamide 140 mg/kg). In most cases the autologous hematopoietic stem cells source was bone marrow (BM) (n = 59; 82 %), peripheral blood stem cells (PBSC) (n = 11; 15 %), or BM and PBSC (n = 2; 3 %). In 52/66 (79 %) patients with initial bone marrow involvement the potential transplant contamination was assessed by flow cytometry.

Results. The 2-year and 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival was 61 % and 48 %, 41 % and 35 % accordingly. The main adverse factors for OS and EFS were age of more than 18 months at diagnosis, combined bone marrow and bones involvement, MYCN amplification, initial neuron-specific enolase level of more than 100 ng/ml, primary resistance or relapse, and metaiodobenzylguanidine-positive lesions persistence prior to or after HSCT with auto-HSCT.

Conclusions. The results achieved are comparable to those described for similar cohorts. Some patient subgroups are unlikely to achieve response after HSCT with auto-HSCT. Therefore, additional stratification methods and treatment modalities are needed.

Key words: chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, neuroblastoma, high-risk group, survival, bone marrow, conditioning regimen, MYCN amplification, children

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgian A.G., Youkhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018;5(4):11–20.

Информация об авторах

И.В. Казанцев: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Т.В. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tashiva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0048-6106>

Е.В. Морозова: к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dr_morozova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

Е.В. Бабенко: заведующая отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ele2133@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1959-9063>

М.А. Эстрина: заведующая отделением клинической трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: estrina.ma@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1259-8885>

П.С. Куга: врач-трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: polusha-1981@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9765-5673>

А.П. Литвинов: заведующий радиологическим отделением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ассистент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: apetrovich@me.com; <http://orcid.org/0000-0002-7095-1413>

С.В. Лапекин: врач радиологического отделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: skidoctor@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4437-6969>

С.А. Сафонова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: safonovasa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4536-1152>

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Б.В. Афанасьев: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

I.V. Kazantsev: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, teaching fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, teaching fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

T.V. Yukhta: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

P.S. Tolkunova: MD, pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), senior research associate of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, associate professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

T.V. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tashiva@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-0048-6106
E.V. Morozova: Cand. of Sci. (Med.), associate professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-9605-485X
E.V. Babenko: MD, Head of Cryopreservation and Transplant Quality Control Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: ele2133@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-1959-9063
M.A. Estrina: MD, Head of Clinical Transfusiology Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: estrina.ma@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-1259-8885
P.S. Kuga: MD, transfusiologist of Clinical Transfusiology Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: polusha-1981@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-9765-5673
A.P. Litvinov: MD, Head of Radiology Department at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, teaching fellow for Radiology and Nuclear Medicine Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: apetrovich@me.com; http://orcid.org/0000-0002-7095-1413
S.V. Lapekin: MD, radiologist of Radiology Department at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: skidoctor@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-4437-6969
S.A. Safonova: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: safonovasa@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-4536-1152
Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-8398-7001
L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-2594-7703
B.V. Afanasyev: Dr. of Sci. (Med.), professor, director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: bmt-director@Ispbgmu.ru; http://orcid.org/0000-0002-1235-4530

Вклад авторов

И.В. Казанцев: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
 А.Г. Геворгян: ведение больных, научная редакция статьи
 Т.В. Юхта: ведение больных, участие в написании текста статьи
 П.С. Толкунова: ведение больных, научная редакция статьи
 А.В. Козлов: ведение больных, научная редакция статьи
 Т.В. Андреева: ведение больных, участие в сборе научного материала
 Е.В. Морозова: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
 Е.В. Бабенко: участие в разработке дизайна статьи, разработка методов контроля качества трансплантата методом проточной цитофлуориметрии
 М.А. Эстрина: координация заготовки гемопоэтических стволовых клеток
 П.С. Куга: выполнение процедуры реинфузии гемопоэтических стволовых клеток, сбор данных о характеристиках трансплантата
 А.П. Литвинов: координация радиологического обследования пациентов
 С.В. Лапекин: выполнение и анализ результатов скинтиграфии с ¹²³I-МИБГ
 С.А. Сафонова: научная редакция статьи
 Ю.А. Пунанов: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи
 Л.С. Зубаровская: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи
 Б.В. Афанасьев: участие в разработке дизайна статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: paper design development, patients' management, scientific data analysis, published data review, preparing references, article writing
A.G. Gevorgyan: patients' management, reviewing the paper
T.V. Yukhta: patients' management, article writing
P.S. Tolkunova: patients' management, reviewing the paper
A.V. Kozlov: patients' management, reviewing the paper
T.V. Andreeva: patients' management, data collection
E.V. Morozova: paper design development, reviewing the paper
E.V. Babenko: paper design development, development of flow cytometry-based transplant quality control methods
M.A. Estrina: hemopoietic stem cells harvest coordination
P.S. Kuga: hemopoietic stem cells reinfusion procedure coordination, data collection on transplant quality characteristics
A.P. Litvinov: imaging strategy coordination
S.V. Lapekin: ¹²³I-MIBG scan performance, data analysis
S.A. Safonova: reviewing the paper
Yu.A. Punanov: study design coordination, reviewing the paper
L.S. Zubarovskaya: study design coordination, reviewing the paper
B.V. Afanasyev: study design coordination, reviewing the paper

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.

Актуальность

Нейробластома (НБ) — опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы, находится на 1-м месте по частоте среди детских экстракраниальных опухолей. Заболеваемость НБ составляет около 1,2 случая на 100 000 детского населения, что соответствует 7–8 % всех выявленных

злокачественных новообразований детского возраста [1, 2]. Тем не менее эта опухоль вносит значительный вклад в структуру детской смертности от онкологических заболеваний, являясь причиной 10 % смертей [3]. НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью. Клиническое течение и прогноз у пациентов с НБ зависят от воз-

раста на момент заболевания, распространенности опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, выявления амплификации *MYCN* и отдельных хромосомных aberrаций [4, 5]. Для адекватного исходного стадирования пациентов необходимо как определение степени распространения опухолевого процесса, в том числе с помощью скинтиграфии с ^{123}I -метайодобензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) [6], так и проведение ряда дополнительных исследований (цитогенетическое, молекулярно-биологическое). Терапевтическая тактика в значительной степени зависит от группы риска и варьирует от наблюдения до интенсивной комплексной терапии [5]. Большая часть смертей от заболевания наблюдается в группе высокого риска [7]. Улучшение результатов лечения пациентов с НБ во многом связано с повышением эффективности терапии в этой группе больных [8], в том числе за счет использования дозоинтенсивной консолидации с применением высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Данный метод продемонстрировал преимущество в рамках ряда рандомизированных клинических исследований [9, 10]. Таким образом, своевременное проведение процедуры ВДПХТ с ауто-ТГСК может рассматриваться как один из факторов, позволяющих повысить эффективность лечения пациентов с НБ группы высокого риска. В Российской Федерации существует успешный опыт использования данного метода отдельными клиническими группами [11–13]. В настоящем исследовании проанализирован опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и факторы, влияющие на эффективность терапии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК в когорте из 72 пациентов, получавших терапию в отделении трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с декабря 2008 г. по август 2017 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3 года 8 месяцев (от 4 месяцев до 20 лет), большинство (74 %) больных были старше полутора лет. В 78 % случаев выявлялась абдоминальная локализация первичной опухоли, у 76 % пациентов первично зафиксировано диссеминированное течение заболевания (наиболее часто выявлялось метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ), костного мозга (КМ) и костей). У 32 % больных выявлена амплификация гена *MYCN*. Данные цитогенетического исследования отсутствуют у значительной части пациентов и только в 11 % случаев были выявлены хромосомные aberrации, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания. В исследованную когорту включены 14 пациентов, у которых развилась первичная резистентность к терапии. Все они получили терапию 2-й линии. Полный или хороший частичный ответ достигнут у 11 больных с первичной резистентностью, в 3 случаях наблюдалась

стабилизация заболевания. У 10 (14 %) из 72 пациентов ранее был диагностирован поздний рецидив заболевания, 7 из них исходно относились к группе высокого риска (ранее получали ВДПХТ с ауто-ТГСК). Подробные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Следует отметить различия в структуре факторов риска в зависимости от возрастной группы. У детей младше 5 лет на момент постановки диагноза сравнительно часто (в 37 % случаев) выявлялась амплификация *MYCN*, встречающаяся значительно реже (в 11 % случаев) у детей старше 5 лет. По мере увеличения возраста на момент постановки диагноза возрастала доля пациентов с первичной резистентностью к терапии (рис. 1).

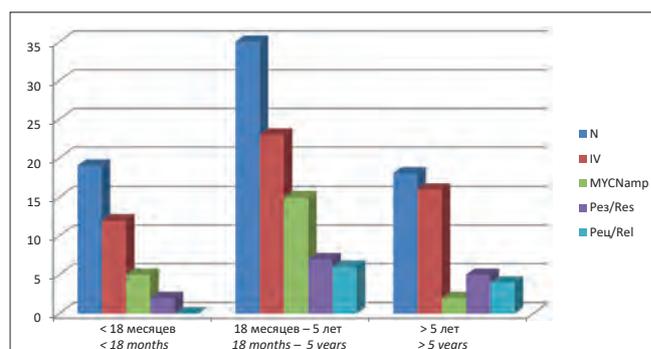


Рис. 1. Структура факторов риска в зависимости от возрастной группы

Fig. 1. Age-based distribution of risk factors

Заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполнялась после 3-го ($n = 22$, 31 %), 4-го ($n = 29$, 40 %) либо 5-го и более ($n = 21$, 29 %) курса индукционной ПХТ. В качестве источника трансплантата использовался аутологичный КМ ($n = 59$, 82 %), стволовые клетки периферической крови (СКПК) ($n = 11$, 15 %). В 2 (3 %) случаях при выполнении афереза СКПК на поздних сроках (после 6-го курса индукционной терапии) дополнительно выполнялась миелоэкзфузия. Во всех случаях перед заготовкой аутологичных ГСК оценивалась контаминация КМ (миелограмма, трепанобиопсия). У 52 (79 %) из 66 пациентов с исходным поражением КМ дополнительно выполнялась проточная цитофлуориметрия (исследованные субпопуляции клеток приведены в табл. 2). При выявлении ≥ 1 % клеток с одним из представленных иммунофенотипов выполнялись 2 дополнительных курса ПХТ с последующим повторным обследованием. При выявлении в КМ $\geq 0,05$ % клеток, фенотип которых соответствовал опухолевому, выполнялся аферез СКПК с дополнительной оценкой заготовленного трансплантата перед его криоконсервацией. На этапе заготовки аутологичных ГСК и перед выполнением ВДПХТ с ауто-ТГСК у 63 (88 %) из 72 пациентов выполнялась скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. В ряде случаев (52 из 72, 72 %) у больных, которым проводилась скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на этапе перед ВДПХТ с ауто-ТГСК, данное исследование на этапе первичной диагностики не делали.

Таблица 1. Характеристика пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК

Table 1. Characteristics of HDCT with auto-HSCT recipients

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n Number of patients, n	%	Характеристика Characteristic	Число пациентов, n Number of patients, n	%
Пол Sex			MYCN		
мужской male	40	56	амплификация amplified	23	32
женский female	32	44	без амплификации no amplification	45	62
			неизвестно no data	4	6
Возраст на момент диагноза Age at diagnosis			Цитогенетика Cytogenetics		
медиана (диапазон) median (range)	3 года 8 месяцев (4 месяца – 20 лет) 3 years 8 months (4 months – 20 years)		del 1p, del 11q	8	11
менее 18 месяцев < 18 months	19	26	без особенностей unremarkable	23	32
более 18 месяцев > 18 months	53	74	неизвестно unknown	41	57
Локализация первичной опухоли Primary tumor location			Радикальная резекция первичного очага поражения Complete surgical resection of the primary tumor		
абдоминальная abdominal	56	78	да/yes	17	23
средостение mediastinal	15	21	нет/no	55	77
другая/не установлена other/unknown	1	1	Лучевая терапия на первичный очаг поражения Irradiation prior to auto-HSCT		
Стадия INSS на момент постановки диагноза INSS stage at diagnosis			да/yes	8	11
1–2-я	7	10	нет/no	64	89
3-я	10	14	МЙБГ-терапия MIBG therapy prior to auto-HSCT		
4-я	55	76	да/yes	2	33
Стадия INRG на момент постановки диагноза INRG stage at diagnosis			нет/no	70	97
L1	6	8	Первичная резистентность Primary resistant		
L2	12	16	да/yes	14	19
M	55	76	нет/no	58	81
Локализация метастазов Metastatic sites			Ответ на 2-ю или 3-ю линию ПХТ Response to 2 nd or 3 rd line chemotherapy		
ЛУ lymph nodes	44	61	да/yes	11	15
кости bones	33	46	нет/no	3	4
КМ bone marrow	42	58	Рецидив Prior relapse		
печень hepatic	10	14	да/yes	10	14
центральная нервная система и оболочки CNS, meninges	6	8	нет/no	62	86
Гистологический вариант Morphology			Статус на момент ВДПХТ с ауто-ТГСК Response prior to auto-HSCT		
недифференцированная undifferentiated	58	81	полный ответ complete response	38	53
ганглионейробластома, нодулярный вариант ganglioneuroblastoma, nodular	8	11	частичный ответ partial response	30	41
ганглионейробластома, смешанный вариант ganglioneuroblastoma, mixed	6	8	стабилизация stabilization	4	6
			Поражение КМ по данным проточной цитометрии перед ауто-ТГСК Bone marrow involvement by flow cytometry prior to auto-HSCT		
			да/yes	8	11
			нет/no	64	89
			МЙБГ+ перед ауто-ТГСК MIBG+ before auto-HSCT		
			да/yes	24	33
			нет/no	48	67

Таблица 2. *Использованный метод иммунофенотипирования*
Table 2. *Flow cytometry method used*

Исследуемая популяция <i>Studied population</i>	N	%
CD45 ⁺ 56 ⁺	11	17
CD45 ⁺ 56 ⁺ 34 ⁻	2	3
CD45 ⁺ 56 ⁺ 81 ⁺	27	41
CD45 ⁺ 56 ⁺ GD2 ⁺	8	12
CD45 ⁺ 56 ⁺ 81 ⁺ GD2 ⁺	4	6
Не оценивалась <i>NA</i>	14	21

У 69 пациентов использован режим кондиционирования с пероральным бусульфамом (4 приема по 1 мг/кг в дни -7, -6, -5 и -4, суммарная доза - 16 мг/кг) либо его внутривенной формой (4,8 введения по 1,2 мг/кг в дни -7, -6, -5 и -4, суммарная доза - 19,2 мг/кг) и мелфаланом (140 мг/м² в день -2). Все больные получали профилактическую противосудорожную терапию (фенитоин либо леветирацетам с -8-го по -3-й дни). У 3 пациентов с первичной резистентностью, не ответивших на терапию 2-й линии, использован режим 5D/5D (5 days/5 drugs): карбоплатин (500 мг/м²/сут внутривенно (в/в) в дни -8, -7), иринотекан (50 мг/м²/сут в дни -8, -7, -6), темозоломид (250 мг/м²/сут в дни -8, -7, -6), этопозид (200 мг/м²/сут в/в в дни -6, -5), циклофосфамид (70 мг/кг/сут в/в в дни -5, -4).

Оценка токсичности ВДПХТ с ауто-ТГСК производилась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (May 28, 2009). Для оценки тяжести веноокклюзионной болезни печени использовались критерии EBMT [14]. Ответ на терапию оценивался по критериям RECIST и/или данным скинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ через 3, 6, 12 и 18 и 24 мес после ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Анализ общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Майера, при определении статистической достоверности различий между отдельными подгруппами пациентов использовался тест log-rank. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке кумулятивного риска смерти в результате прогрессирования заболевания и смерти от других причин использован метод конкурирующих рисков. Кроме того, для анализа сравнительного влияния на ОВ и БСВ отдельных клинических и биологических факторов выполнен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса.

Результаты

Медиана сроков наблюдения составила 24 (12–124) мес. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ в общей группе пациентов ($n = 72$) составили 61 % и 48 %, 41 % и 35 % соответственно (рис. 2). Двухлетняя ОВ и БСВ

были выше в группе пациентов в возрасте младше 18 месяцев на момент установления диагноза (85 % и 61 % для ОВ, $p = 0,02$; 51 % и 33 % для БСВ, $p < 0,01$). Кроме того, на эти параметры оказывало статистически достоверное влияние выявление сочетанного метастатического поражения костей и КМ на момент постановки диагноза (71 % и 42 % для ОВ, $p = 0,01$; 47 % и 22 % для БСВ, $p = 0,01$). Важным прогностическим фактором был ответ на индукционную терапию (67 % и 36 % для ОВ, $p = 0,01$; 57 % и 5 % для БСВ, $p < 0,01$; рис. 3), при этом прогноз оставался неблагоприятным даже при достижении ответа на терапию 2-й или 3-й линии (рис. 4).

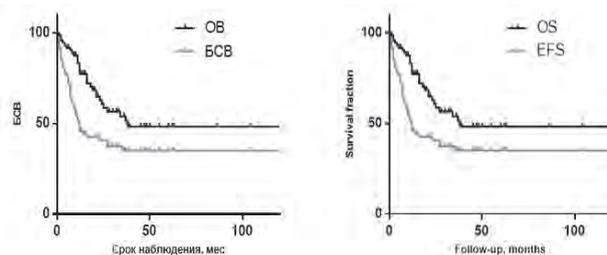


Рис. 2. *ОВ и БСВ*

Fig. 2. *OS and EFS*

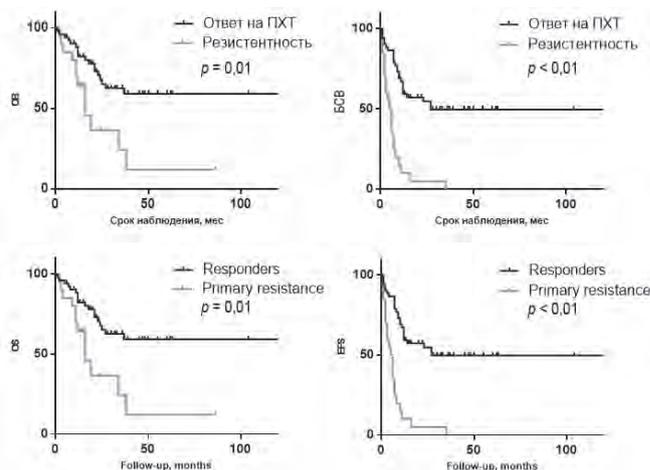


Рис. 3. *ОВ (а) и БСВ (б) пациентов в зависимости от ответа на индукционную ПХТ*

Fig. 3. *OS and EFS of patients with and without response to the 1st chemotherapy line*

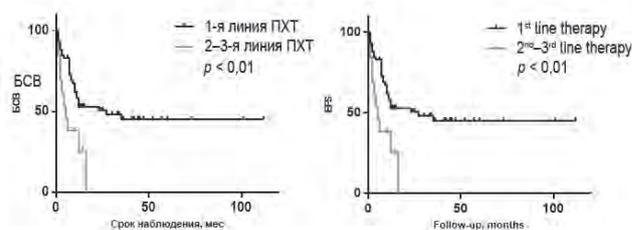


Рис. 4. *БСВ пациентов, достигших до этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК полного или частичного ответа на 1-й либо 2-й и последующих линиях терапии*

Fig. 4. *EFS of patients obtaining response after the 1st or 2nd-3rd line of chemotherapy prior to HDCT with auto-HSCT*

Все пациенты с первичной резистентностью, получившие ВДПХТ по схеме 5D/5D с ауто-ТГСК, умерли в результате прогрессирования заболевания после кратковременной (2–5 мес) стабилизации. При оценке ответа играло роль сохранение МЙБГ-положительных очагов до (69 % и 32 % для ОВ, $p = 0,04$; 51 % и 19 % для БСВ, $p = 0,03$) и после ВДПХТ с ауто-ТГСК (68 % и 27 % для ОВ, $p = 0,05$; 51 % и 5 % для БСВ, $p < 0,01$). Кроме того, БСВ была достоверно ниже у пациентов с исходно выявленным поражением КМ (55 % и 31 % соответственно; $p = 0,05$) и у больных с исходным сывороточным уровнем нейронспецифической енолазы (NSE) > 100 нг/мл (41 % и 16 % соответственно; $p = 0,04$).

Крайне неблагоприятным прогностическим фактором был также рецидив заболевания у пациентов, исходно относившихся к группе высокого риска. Все больные с рецидивом после ВДПХТ с ауто-ТГСК умерли от прогрессирования заболевания в срок от 9 до 37 мес. В результате однофакторного анализа методом регрессии Кокса на ОВ и БСВ влияли возраст более 18 месяцев на момент постановки диагноза, уровень NSE в дебюте заболевания, рецидив заболевания в анамнезе, резистентность к индукционной терапии и сохранение МЙБГ-положительных очагов поражения до и после ВДПХТ с ауто-ТГСК. При оценке ОВ роль дополнительного фактора сыграло сохранение в КМ субпопуляции клеток с опухолевым иммунофенотипом, а при оценке БСВ – выявление сочетанного поражения костей и КМ на момент постановки диагноза. При многофакторном анализе сохранялось влияние на ОВ ответа по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ перед ВДПХТ с ауто-ТГСК. Кроме того, прогноз зависел от выявления амплификации *MUCN*. Для БСВ прогностически значимыми остаются возраст на момент заболевания, ответ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ после ауто-ТГСК и выявление первичной резистентности. Данные однофакторного и многофакторного анализов методом регрессии Кокса представлены на рис. 5.

Приживление трансплантата зафиксировано у 71 (98 %) больного, 1 пациент умер от осложнений терапии до момента приживления. Медиана сроков приживления составила 17 (11–51) дней. При многофакторном анализе методом регрессии Кокса наиболее значимым фактором, влияющим на сроки приживления, было использование СКПК (hazard ratio – 2,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,301–1,785; $p < 0,01$). В рамках регрессионной модели с конкурирующими рисками более ранние сроки приживления были связаны с использованием СКПК ($p < 0,01$) и количеством мононуклеаров более $2 \times 10^7/\text{кг}$ ($p = 0,01$).

Кроме гематологической токсичности миелоаблативных режимов терапии у большинства пациентов зафиксировано токсическое поражение органов и систем II (44 %) и III (36 %) степени. Токсичность IV степени отмечена у 6 % больных (рис. 6). В структуре токсичности преобладало поражение желудоч-

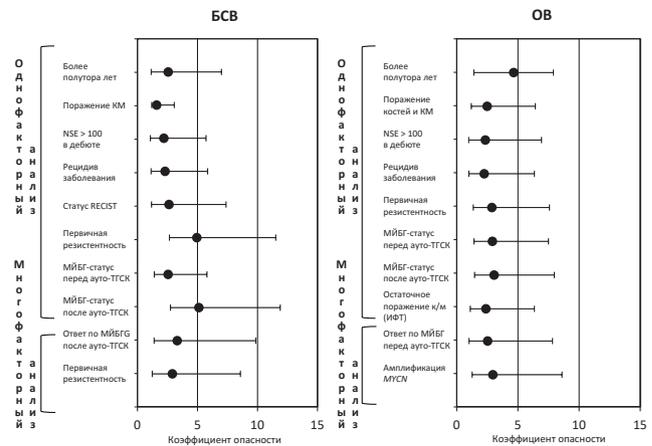


Рис. 5. Влияние клинических и биологических факторов риска на ОВ и БСВ пациентов с НБ, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК

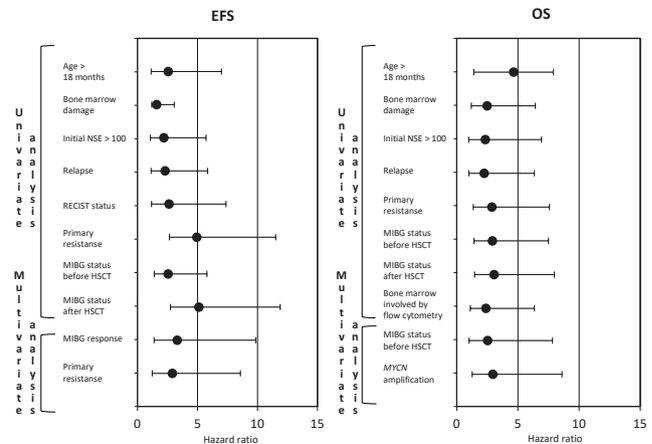


Fig. 5. Influence of different clinical and biological factors on OS and EFS of HDCT with auto-HSCT recipients in a Cox regression model

но-кишечного тракта с развитием тошноты (76 %), купируемой антиэметиками, и диареи (28 %). Оральный мукозит II степени развился у 58 % пациентов, III степени – у 10 %. Печеночная токсичность II и III степени зафиксирована у 39 % и 8 % больных соответственно. У 2 (3 %) пациентов выявлено развитие веноокклюзионной болезни печени I–II степени. У 6 % больных выявлено транзиторное повышение уровня креатинина и снижение его клиренса. Инфекционные осложнения в виде фебрильной нейтропении зафиксированы у 79 % пациентов, в 6 % случаев развился сепсис, в 3 % – септический шок, в 3 % случаев диагностирован инвазивный аспергиллез легких.

За период наблюдения умерли 29 (40 %) пациентов. В подавляющем большинстве случаев ($n = 25$) причиной смерти стало прогрессирование заболевания. Один больной умер в результате развития септического шока, в 1 наблюдении причиной смерти был геморрагический инсульт, 1 пациент умер в результате развития комбинированной вирусной и бактериальной инфекции в период амбулаторного наблюдения на Д+68 после ауто-ТГСК. У 1 больного через 18 мес после трансплантации развился рефрактерный острый миелобластный лейкоз. При анализе методом

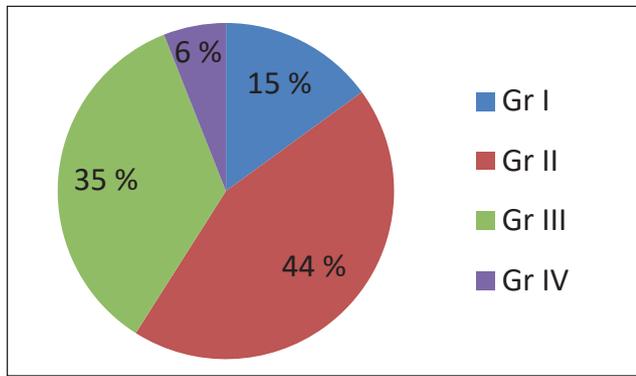


Рис. 6. Распределение по степени токсичности (с учетом максимальной степени)

Fig. 6. Toxicity distribution by grade (maximal grade for each patient)

конкурирующих рисков кумулятивный риск смерти от прогрессирования заболевания за 2-летний период составил 57 %, а кумулятивный риск смерти от других причин — 4 % (рис. 7).

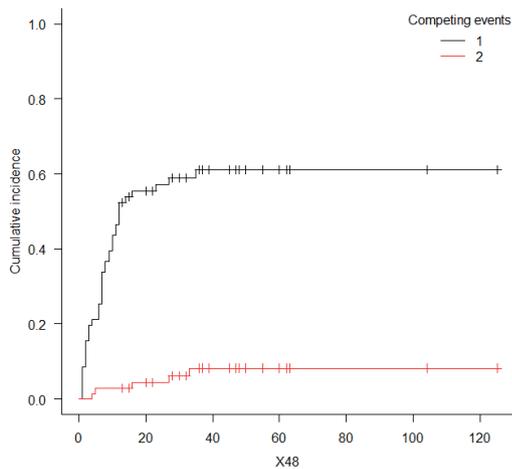


Рис. 7. Кумулятивный риск смерти от рецидива и смерти от других причин

Fig. 7. Cumulative risk of death from relapse and other causes

Обсуждение

Проанализированы результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК в неселектированной когорте из 72 пациентов, включавшей в себя больных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Полученные данные о 5-летней ОВ и БСВ (48 % и 35 % соответственно) близки к результатам терапии в когортах, включавших в себя пациентов с первичной резистентностью [9–11]. В рамках исследованной когорты больных помимо возраста пациента на момент заболевания и амплификации *MYC*N прогноз в значительной степени зависел от ответа на терапию. Влияние оказывают как степень ответа по RECIST и данным сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ, так и сохранение минимального остаточного поражения КМ по данным проточной цитофлуориметрии. Сохраняется неблагоприятное прогностическое значение объема и локализации метастатического поражения, а также исходного уровня сывороточной NSE. Полученные данные

о факторах, связанных с риском рецидива, соответствуют результатам, полученным в крупной когорте пациентов HRNBL/SIOPEN [15]. В рамках упомянутой когорты роль прогностического фактора, отражающего агрессивность течения заболевания, выполняет уровень лактатдегидрогеназы на момент постановки диагноза. В качестве аналогичного маркера может использоваться сывороточный уровень NSE [16]. В исследованной нами когорте прогностически значимым пороговым значением был уровень сывороточной NSE > 100 нг/мл. В дальнейшем на основании описанных факторов возможно выделение пациентов группы ультравысокого риска, характеризующейся крайне неблагоприятным прогнозом. Следует отметить возрастные различия в распределении факторов риска. Так, в группе пациентов старше 5 лет на момент постановки диагноза крайне редко встречается амплификация *MYC*N, но сравнительно чаще наблюдается первичная резистентность. Учитывая биологическую гетерогенность заболевания [17], различное клиническое течение и ответ на терапию в разных возрастных группах, пациенты более старшего возраста могут требовать дифференцированного подхода к терапии [18].

Тактика лечения с выполнением ВДПХТ оказалась неэффективной у пациентов с рецидивом заболевания, исходно относившихся к группе высокого риска. По данным ретроспективного исследования группы ГРОН, долгосрочная ОВ при подобном подходе составляет около 15 %. В рамках исследованной когорты все больные, которым проводилась повторная ВДПХТ с ауто-ТГСК, умерли от прогрессирования заболевания. Отсутствие эффекта в рамках исследованной группы может объясняться ее небольшим размером и различиями в критериях стратификации по сравнению с группой пациентов, описанной в рамках ретроспективного исследования. Тем не менее, учитывая отсутствие очевидного преимущества повторной высокодозной консолидации перед низкодозной метронормальной терапией [19] и значительную токсичность ВДПХТ, этот подход у больных с рецидивом заболевания следует рассматривать с осторожностью.

Согласно полученным данным, использование СКПК в качестве источника трансплантата позволяет снизить сроки приживления и потенциальное число инфекционных осложнений. Тем не менее во всех случаях кроме одного произошло приживление трансплантата и продемонстрирована безопасность использования аутологичного КМ при условии контроля его потенциальной контаминации. Не наблюдалось различий в частоте рецидивов в зависимости от источника трансплантата. В случае развития рецидива не отмечалось характерного паттерна поражения [20]. Для контроля качества трансплантата использован метод проточной цитометрии. Его также можно использовать в рамках стадирования и стратификации пациентов на группы риска [21], хотя для этих задач потенциально более эффективны молекулярно-био-

логические методы [22, 23], не использовавшиеся в рамках исследованной когорты. Возможно сохранение определенной роли КМ в качестве дополнительного источника аутологических ГСК в тех случаях, когда забор клеток не был выполнен своевременно.

Режим кондиционирования Вu-Mel характеризовался приемлемой токсичностью. Зафиксирована низкая (3 %) частота веноокклюзионной болезни печени, значительно уступающая описанной в популяции из 75 пациентов, получавших терапию в рамках протоколов COG, в которой данное осложнение развилось у 31 % больных [24]. Это может объясняться различиями в индукционной терапии, возрастом и более поздними сроками приживления в исследованной когорте. Полученные данные близки к частоте веноокклюзионной болезни печени в близкой по возрастным характеристикам когорте пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга, получивших тот же режим кондиционирования [25]. Только 1 смерть непосредственно связана с токсичностью процедуры и еще в 1 случае смерть больного связана с последствиями геморрагического инсульта, произошедшего после восстановления показателей гемопоэза при значениях тромбоцитов более 20×10^9 . В остальных 2 случаях смерть пациентов связана с развитием инфекционных осложнений на этапе амбулаторного наблюдения и отсроченным развитием вторичного острого миелобластного лейкоза. По данным INRG известно, что риск развития вторичного злокачественного новообразования у получавших терапию пациентов с НБ в 17,5 раза выше, чем в общей популяции [26]. Учитывая также данные рандомизированного исследования SIOPEN, свидетельствующие о преимуществе режимов кондиционирования на основе бусульфана по сравнению с режимами кондиционирования на основе препаратов платины [27], можно рекомендовать данный режим в качестве одного из стандартов ВДПХТ. В качестве альтернативы бусульфану можно рассматривать тресульфан, эффективность которого продемонстрирована в крупных когортах больных [11, 12]. К его преимуществам можно также отнести потенциально меньшую токсичность у пациентов, получивших терапию высокими дозами ^{131}I -МЙБГ

или лучевую терапию. Оценить общую токсичность сочетания данных факторов в рамках исследованной когорты невозможно в связи с небольшим числом пациентов, у которых на этапе перед ауто-ТГСК использовались данные методы терапии.

Сохраняется проблема пациентов с первичной резистентностью к терапии. Опыт использования терапии по схеме 5D/5D в рамках исследованной когорты не говорит об эффективности данной схемы терапии. Во всех случаях не наблюдалось значительного ответа, и все больные погибли в результате прогрессирования заболевания. Данный факт может объясняться малым размером исследованной группы и отличием исследованной когорты от описанной группы пациентов с ответом на терапию, в которой оптимальный эффект наблюдался при рецидиве на фоне поддерживающей терапии либо после лечения высокими дозами I-МЙБГ [28]. Возможная терапевтическая тактика у пациентов с остаточной МЙБГ-позитивной опухолью – использование терапии высокими дозами ^{131}I -МЙБГ. Данный подход продемонстрировал эффективность в отдельных когортах больных [29], но эти данные пока не получили подтверждения в рамках крупных рандомизированных исследований [10]. Потенциально эффективен подход с использованием специфических антител к GD2 [30]. К сожалению, данный метод терапии недоступен на территории России.

Заключение

Описанный опыт использования ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска в рамках одного трансплантационного центра свидетельствует об эффективности данного метода. Тем не менее необходимо улучшение взаимодействия между трансплантационным центром и клиниками, осуществляющими предшествующие этапы лечения, для обеспечения оптимальных сроков заготовки ГСК и выполнения ВДПХТ с ауто-ТГСК. Прогноз у пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ остается неблагоприятным даже при ответе на терапию 2-й и 3-й линии. В данных группах больных необходимо использование дополнительных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014;1:7–13. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2014;1:7–13. (In Russ.).]
2. Maris J., Hogarty M., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
3. Smith M.A., Alterkruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
4. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couaned D., Pearson A.D., 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. Maris J. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
6. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V., Pearson A.D., Cohn S.L. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010;102(9):1319–26. doi: 10.1038/sj.bjc.6605621.
7. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldum A., Hero B., Iehara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.

8. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
9. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. 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):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925.
10. Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcome of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018;119(3):282–90. doi: 10.1038/s41416-018-0169-8.
11. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Андреев Е.С., Талыпов С.Р., Хисматуллина Р.Д., Шевцов Д.В., Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Хачатрян Л.А., Рошин В.Ю., Ольшанская Ю.В., Осипова Е.Ю., Казакова А.Н., Терешченко Г.В., Щербакоев А.П., Ликарь Ю.Н., Райкина Е.В., Феоктистова Е.В., Нечеснюк А.В., Грачев Н.С., Фомин Д.К., Масчан М.А., Варфоломеева С.Р. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (специальный номер)* 2018;88;тезис № 533. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Andreev E.S., Talypov S.R., Khismatullina R.D., Shevtsov D.V., Skorobogatova E.V., Kirgizov K.I., Khachatryan L.A., Roshchin V.Yu., Olshanskaya Yu.V., Osipova E.Yu., Kazakova A.N., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likaer Yu.N., Raikina E.V., Feoktistova E.V., Ncheshnyuk A.V., Grachev N.S., Fomin D.K., Maschan M.A., Varfolomeeva S.R. Results of treatment of patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology (special number)* 2018;88;abstr. 533. (In Russ.)].
12. Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедиатрия* 2017;4(2):131–40. doi: 10.15690/onco.v4i2.1707. [Khizhnikov A.V., Kazantsev A.P. Treatment of patients with high-risk neuroblastoma. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2017;4(2):131–40. (In Russ.)].
13. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.И. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия* 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E., Maschan A.A., Romyantsev A.G., Kirgizov K.I. The results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatriya = Pediatrics* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
14. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M., Balduzzi A., Cesaro S., Dalle J.H., Dignan F., Gibson B., Guengoer T., Gruhn B., Lankester A., Locatelli F., Pagliuca A., Peters C., Richardson P.G., Schulz A.S., Sedlacek P., Stein J., Sykora K.W., Toporski J., Trigos E., Vetteranta K., Wachowiak J., Wallhult E., Wynn R., Yaniv I., Yeslepek A., Mohty M., Bader P. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):138–45. doi: 10.1038/bmt.2017.161.
15. Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., Pasqualini C., Luksch R., Garaventa A., Canete A., Elliot M., Wiczorek A., Laureys G., Kogner P., Malis J., Ruud E., Beck-Popovic M., Schleiermacher G., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27363. doi: 10.1002/pbc.27363.
16. Georantzi K., Sköldenberg E.G., Stridsberg M., Kogner P., Jakobson A., Janson E.T., Christofferson R.H.B. Chromogranin A and neuron-specific enolase in neuroblastoma: Correlation to stage and prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2018;35(2):156–65. doi: 10.1080/08880018.2018.1464087.
17. Cheung N.K., Zhang J., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., Heguy A., Pappo A.S., Federico S., Dalton J., Cheung I.Y., Ding L., Fulton R., Wang J., Chen X., Becksfort J., Wu J., Billups C.A., Ellison D., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Dyer M.A.; St Jude Children's Research Hospital – Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012;307(10):1062–71. doi: 10.1001/jama.2012.228.
18. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Hammond W.J., LaQuaglia M.P., Wolden S.L., Cheung N.V., Modak S. Treatment and outcome of adult-onset neuroblastoma. *Int J Cancer* 2018;143(5):1249–58. doi: 10.1002/ijc.31399.
19. Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., Sterba J. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;37(5):308–19. doi: 10.1080/08880018.2017.1373314.
20. Kalra R., Zoger S., Kosovich M.S., Matthay K.K. Radiological case of the month. Miliary pulmonary neuroblastoma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(2):195–6.
21. Попов А.М., Шориков Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Друй А.Е., Солодовников А.Г., Савельев Л.И., Фечина Л.Г. Прогностическое значение определения поражения костного мозга у детей с нейробластомой методом проточной цитометрии. *Вопросы онкологии* 2014;60(4):470–6. [Popov A.M., Shorikov E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A., Druy A.E., Solodovnikov A.G., Saveliev L.I., Fechina L.G. The prognostic value of determining bone marrow damage in children with neuroblastoma by flow cytometry. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2014;60(4):470–6. (In Russ.)].
22. Попов А.М., Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А., Вержбицкая Т.Ю., Савельев Л.И., Фечина Л.Г. Сравнение результатов определения поражения костного мозга у детей с нейробластомой методами проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции. *Вопросы онкологии* 2015;61(5):767–73. [Popov A.M., Druy A.E., Shorikov E.V., Tsaur G.A., Verzhbitskaya T.Yu., Saveliev L.I., Fechina L.G. Comparison of bone marrow lesion in children with neuroblastoma using flow cytometry and polymerase chain reaction. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(5):767–73. (In Russ.)].
23. Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А., Попов А.М., Зайчиков А.Н., Тупоногов С.Н., Савельев Л.И., Тютгат Г.А.М., Фечина Л.Г. Prospective investigation of applicability and the prognostic significance of bone marrow involvement in patients with neuroblastoma detected by quantitative reverse transcription PCR. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27354. doi: 10.1002/pbc.27354.
24. Schechter T., Perez-Albuern E., Lin T.F., Irwin M.S., Essa M., Desari A.V., Frangul H., Yanik G., Dupuis L.L., Jacobsohn D., Kletzel M., Ranalli M., Soni S., Seif A.E., Grupp S., Dvorak C.C. Veno-occlusive disease after high-dose busulfan-melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0298-y. [Epub ahead of print].
25. Abate M.E., Paoili A., Cammeli S., Cesari M., Longhi A., Palmerini E., Ferrari S., Carreta E., Picci P., Piscaglia F. Sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease after high-dose intravenous busulfan/melphalan conditioning therapy in high-risk Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(5):591–9. doi: 10.1038/s41409-017-0066-4.
26. Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., London W.B., Pinto N., Volchenboum S.L., Park J.R., Naranjo A., Hero B., Pearson A.D., Stranger B.E., Cohn S.L., Diskin S.J. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2017;72:177–85. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.022.
27. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Papadakis V., Laureys G., Malis J., Balwierz W., Ruud E., Kogner P., Schroeder H., de Lacerda A.F., Beck-Popovic M., Bucci P., Garami M., Trahair T., Canete A., Ambros P.F., Holmes K., Gaze M., Schreier G., Garaventa A., Vassal G., Michon J., Valteau-Couanet D.; SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (YR-NBL1/SIOPEN): an international, randomized, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(4):500–14. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0.
28. Kushner B.H., Modak S., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.K. 5-day/5-drug myeloablative outpatient regimen for resistant neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(5):642–5. doi: 10.1038/bmt.2012.202.
29. Yanik G.A., Villablanca J.G., Maris J.M., Weiss B., Groshen S., Marachelian A., Park J.R., Tsao-Wei D., Hawkins R., Shulkin B.L., Jackson H., Goodarzi F., Shimada H., Courtier J., Hutchinson R., Haas-Koga D., Hasenauer C.B., Czarnecki S., Katzenstein H.M., Matthay K.K. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine with Intensive Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for High-Risk Neuroblastoma. A New Approach to Neuroblastoma Therapy (NANT) Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):673–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.008.
30. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Castel V., Shifra A., Laureys G., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Popovic M.B., Loibner H., Schreier G., Ambros P.F., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H.N. Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch4.18/CHO ± IL2 within the HR-NBL1/SIOPEN trial to improve outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1059. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10539.