

Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов,
Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, О.И. Богданова, А.Н. Швецов, Е.В. Морозова,
И.Ю. Николаев, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Нейробластома (НБ) наиболее часто выявляется у детей первых двух лет жизни. В дальнейшем частота выявления НБ значительно меньше и лишь в 1–2 % случаев НБ впервые выявляют у подростков или молодых взрослых. Как правило, заболевание в этой группе пациентов характеризуется рядом биологических особенностей, обуславливающих длительное индолентное течение и неблагоприятный прогноз заболевания. В данной статье представлен анализ серии наблюдений пациентов с НБ, которые на момент постановки диагноза были в возрасте старше 10 лет.

Описание серии клинических случаев. В период с 2008 по 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой получали лечение или наблюдались 11 подростков и молодых взрослых с НБ с медианой возраста на момент постановки диагноза 14 (10–28) лет. У 7 из 11 пациентов опухоль локализовалась в заднем средостении, в остальных случаях – в забрюшинном пространстве ($n = 2$), малом тазу ($n = 1$), в 1 случае первичный очаг выявить не удалось. У 10 из 11 больных наблюдалась первично-диссеминированная форма НБ с метастатическим поражением лимфатических узлов ($n = 5$), костей ($n = 5$), костного мозга ($n = 3$), печени ($n = 1$). Морфологическое и цитогенетическое исследования выполнялись у всех пациентов, в 4 наблюдениях дополнительно проводили таргетное секвенирование потенциально патогенных генов. Во всех случаях проводилась химиотерапия согласно рекомендациям для группы высокого риска и применялись методы локального контроля. Семь пациентов дополнительно получили терапию 2–3-й линии. В 7 из 11 наблюдений при достижении ответа выполнена высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При развитии первичной резистентности, прогрессировании или рецидиве заболевания дополнительно применялись таргетная или иммунотерапия, терапия с метайодбензилгуанидином. У 6 больных морфологические характеристики опухоли соответствовали недифференцированной НБ, в 5 случаях – ганглионейробластоме. Описанная серия наблюдений характеризуется рядом особенностей, относящихся к биологическим факторам риска. Амплификация гена MYCN не выявлена ни в одном из случаев, по данным цитогенетического исследования определялись следующие поломки: +2 ($n = 2$), del1p ($n = 1$), g17q ($n = 1$). У всех 4 пациентов, которым выполнялось таргетное секвенирование, выявлены потенциально патогенные мутации: ATRX (у 2 больных в возрасте 19 и 28 лет на момент постановки диагноза), TP53 и PIK3CA, FBXW7. В 9 из 11 случаев зафиксировано первично-резистентное течение заболевания, в 7 наблюдениях ответ достигнут на фоне 2-й и последующих линий терапии. В 2 случаях зафиксирован полный ответ при добавлении к схеме лечения таргетной терапии, в 3 – длительный (16–32 мес) ответ на иммунотерапию. У 6 из 7 пациентов, получивших ауто-ТГСК, в пределах года развился рецидив заболевания. В настоящий момент живы 6 из 11 пациентов. В 2 случаях сохраняется полный ответ по данным цитиграфии с ^{123}I -МЙБГ, продолжающийся 86 и 14 мес после завершения терапии соответственно.

Выводы. Особенности биологических характеристик НБ у подростков и молодых взрослых обуславливают длительное индолентное течение заболевания с высоким риском рецидива. Учитывая высокую частоту развития химиорезистентности в этой группе и значительное число рецидивов после завершения стандартной терапии для группы высокого риска, в их лечении большую роль могут играть таргетная и иммунотерапия.

Ключевые слова: нейробластома, подростки и молодые взрослые, высокодозная полихимиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Богданова О.И., Швецов А.Н., Морозова Е.В., Николаев И.Ю., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):13–21.

Clinical and biological characteristics of neuroblastoma in adolescents and young adults. Case study and literature review

I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, D.A. Zvyagintseva,
M.S. Golenkova, O.I. Bogdanova, A.N. Shvetsov, E.V. Morozova, I. Yu. Nikolaev,
S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

Raisa 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

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in infants, but it is more rarely found in older children. Only 1–2 % of cases are registered in adolescents and young adults. The long-term prognosis in these patients is highly unfavorable due to indolent clinical course formed by peculiar biological characteristics of tumors. We publish a case study of 11 patients with NB older than 10 years at the time of diagnosis.

Case series description. In 2008 to 2020 a total of 11 adolescent and young adults patients with median age of 14 (10–28) years were treated in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Seven of 11 patients had mediastinal neuroblastoma, in other cases the primary lesion was abdominal ($n = 2$), pelvic ($n = 1$), and in one case no primary lesion was defined. Ten of 11 patients had primary disseminated disease with lymph nodes ($n = 5$), bone ($n = 5$), bone marrow ($n = 3$), or hepatic ($n = 1$) metastases. Tumor morphology and cytogenetics were assessed in all patients, in 4 cases additional targeted sequencing of potentially pathogenic genes was performed. All patients received chemotherapy and local control measures according to high-risk NB guidelines, in 7 of 11 cases additional chemotherapy regimens were used. Seven of 11 patients also received dose-intensive consolidation with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). In case of primary resistance MIBG-therapy, targeted or immunotherapy were used. In 6 cases tumor morphology corresponded to undifferentiated neuroblastoma, in 5 cases to ganglioneuroblastoma. Although all cases were high-risk, they mostly lacked high-risk biological features seen in younger patients. None had MYCN amplification, the cytogenetic assay yielded the following aberrations: +2 ($n = 2$), del 1p ($n = 1$), g17q ($n = 1$). All patients, in whom the targeted sequencing was performed had pathogenic mutations: ATRX (in two patients 19 and 28 years at diagnosis), TP53 and PIK3CA, FBXW7. Nine of 11 patients had primary resistant disease, in 7 cases response was obtained on second or subsequent therapy lines. Two patients responded two chemo- and targeted therapy combination, in 3 cases mono- or combined immunotherapy yielded prolonged (16–32 months) response. Six of 7 auto-HSCT recipients developed a relapse. 6 out of 11 patients are currently alive. In 2 cases, a complete response is maintained according to scintigraphy with ^{123}I -MIBG, lasting 86 and 14 months after completion of therapy.

Conclusions. NB is biologically different in adolescents and young adults. It is characterized by indolent clinical course with very high risk of late relapse. As most patients in this group are chemoresistant, the standard dose-intensive tactics may be less effective and perhaps more attention should be given to targeted and immunotherapy-based approaches.

Key words: neuroblastoma, adolescents and young adults, high-dose chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Zvyagintseva D.A., Golenkova M.S., Bogdanova O.I., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Nikolaev I.Yu., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Clinical and biological characteristics of neuroblastoma in adolescents and young adults. Case study and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):13–21.

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>, SPIN-код: 2552-7003

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>

Д.А. Звягинцева: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

М.С. Голенькова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

О.И. Богданова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

А.Н. Шведов: заведующий отделением хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

И.Ю. Николаев: врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

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>

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; <https://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: punanovu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

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; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

I.V. Kazantsev: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of 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, Assistant 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: Pediatric Oncologist 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>, SPIN-code: 2552-7003

P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 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, 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>

D.A. Zvyagintseva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

M.S. Golenkova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

O.I. Bogdanova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

A.N. Shvetsov: Head of Surgery Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

I.Yu. Nikolaev: Radiologist of the Department of X-ray Computed Tomography No. 1 at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

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>

S.A. Safonova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: safonovasa@yandex.ru; <https://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; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

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; <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, составление резюме

А.Г. Геворгян: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Т.В. Юхта: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных

П.С. Толкунова, А.В. Козлов, С.А. Сафонова: ведение больных, научное редактирование статьи

Д.А. Звягинцева: ведение больных, разработка дизайна статьи

М.С. Голenkova, О.И. Богданова, А.И. Швецов: ведение больных

И.Ю. Николаев: ведение больных, сбор научного материала

Е.В. Морозова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Б.В. Афанасьев: определение тактики лечения больных, координация исследования

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: article design development, patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

A.G. Gevorgyan: patients' management, article design development, scientific edition of the article

T.V. Yukhta: patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov, S.A. Safonova: patients' management, scientific edition of the article

D.A. Zvyagintseva: patients' management, article design development

M.S. Golenkova, O.I. Bogdanova, A.I. Shvetsov: patients' management

I.Yu. Nikolaev: patients' management, data collection

E.V. Morozova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya: article design development, scientific edition of the article

B.V. Afanasyev: determination of treatment tactics for patients, coordination of research

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.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией к.м.н. Александр Евгеньевич Друй), выполнившим таргетное секвенирование образцов опухоли.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia (Head of the Laboratory, Cand. of Sci. (Med.) Alexander E. Druy), who performed targeted sequencing of tumor samples.

Введение

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте до 1 года, в дальнейшем частота НБ в значительной степени снижается [1, 2]. Доля пациентов старше 5 лет на момент постановки диагноза составляет около 10 % и лишь в 2–2,5 % опухоль впервые выявляется в возрасте старше 10 лет [1]. Несмотря на то, что в рамках крупных международных когорт прогностически значимым стало только пороговое значение в 18 месяцев [1, 3], которое используется при стратификации пациентов, для больных с первично-диссеминированными формами НБ возраст старше 5 лет выступает в качестве независимого неблагоприятного прогностического фактора [4]. По мере увеличения возраста прогноз заболевания продолжает ухудшаться [2], что становится еще более заметным при анализе долгосрочных результатов [1]. Кроме того, несмотря на малочисленность групп подростков и молодых взрослых с НБ, они вносят достаточно заметный вклад в общую структуру смертности от заболевания, что также отражает ухудшение прогноза с возрастом [5]. Несмотря на значительно менее частое выявление биологических факторов риска в старших возрастных группах, многие из этих пациентов относятся к группе высокого риска, причем в большинстве случаев заболевание характеризуется индолентным клиническим течением и склонностью к развитию поздних рецидивов [1, 6] в силу влияния биологических механизмов, которые сравнительно редко играют роль в развитии НБ у детей младшего возраста [7]. Учитывая малочисленность описанных когорт пациентов с НБ подросткового [1, 6] и взрослого [8] возраста, для них отсутствует отдельный единый подход к терапии несмотря на то, что принципы лечения, используемые у пациентов младшего возраста, в том числе дозоинтенсивная консолидация, у них менее эффективны [1, 8].

Несмотря на наличие косвенных данных о возможной эффективности методов лечения, основанных на применении иммунотерапии [8], доказательная база для их применения пока в достаточной мере не сформирована. Это связано с тем, что опубликованные данные национальных [6] и международных [1] исследований описывают когорты пациентов, большинство из которых получали лечение в 1990-х и начале 2000-х годов, когда методы иммунотерапии еще не успели получить широкое распространение. Тем не менее остается потребность в эффективных методах лечения для пациентов старшего возраста.

В рамках данного ретроспективного исследования мы рассматриваем клинические и биологические характеристики опухолей, ответ на терапию у подростков и молодых взрослых с НБ, получавших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Описание серии клинических случаев

В данную ретроспективную когорту включены пациенты, у которых диагноз НБ был установлен в подростковом или взрослом возрасте. Согласно

критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подростковый возраст — это 10–19 лет. Медиана срока наблюдения с момента постановки диагноза равнялась 46 (8–92) мес. Всего в период с 2008 по 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой получали лечение 217 пациентов с НБ, 11 (1,9 %) из которых были старше 10 лет на момент постановки диагноза. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14 (10–28) лет. В 9 из 11 случаев НБ была выявлена в подростковом возрасте (таблица). В большинстве (7 из 11) наблюдений первичный очаг поражения локализовался в заднем средостении, в остальных случаях — в забрюшинном пространстве ($n = 2$), малом тазу ($n = 1$), в 1 случае первичный очаг не был установлен. У 10 из 11 пациентов на момент постановки диагноза выявлены отдаленные метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) ($n = 5$), кости ($n = 5$), костный мозг ($n = 3$), печень ($n = 1$).

В 6 случаях морфологические характеристики опухоли соответствовали недифференцированной НБ, в 5 наблюдениях — ганглионейробластоме. У всех пациентов выполнялись цитогенетические и молекулярно-биологические исследования. Амплификация *MYCN*, *del1q*, *del11q23* не были выявлены ни в одном случае. По данным цитогенетического исследования обнаружены следующие хромосомные aberrации: $+2$ ($n = 2$), *del 1p* ($n = 1$), *g17q* ($n = 1$). Дополнительно в 6 из 11 случаев определялись перестройки и изменение числа копий гена *ALK* методом FISH ($n = 6$), в 6 наблюдениях выполнялось секвенирование гена *ALK*. Ни в одном наблюдении амплификация или мутация гена, которые могли бы послужить мишенью терапии, выявлены не были. У 4 пациентов в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России дополнительно выполнено таргетное секвенирование. Использована панель «генетическая характеристика детских солидных опухолей». Во всех 4 случаях выявлены патогенные и потенциально патогенные мутации. У 2 пациентов (возраст — 19 и 28 лет на момент постановки диагноза) выявлены мутации *ATRX*, в одном из этих случаев зарегистрирован ряд дополнительных мутаций, у 1 больного — мутации *TP53* и *PIK3CA* и у 1 — определена мутация *FBXW7* (см. таблицу).

Все пациенты кроме одного исходно стратифицированы в группу высокого риска в силу возраста на момент заболевания и выявления метастатического поражения на момент постановки диагноза. Один больной с локализованной опухолью получал лечение согласно рекомендациям для группы среднего риска. У 10 из 11 пациентов не наблюдалось полного ответа на полихимиотерапию (ПХТ) 1-й линии. В 1 случае не было возможности оценить эффект лекарственной терапии (радикальная резекция первичного очага). В 4 наблюдениях достигнут ответ на терапию 2-й линии. В 1 случае отмечено кратковременное сокращение объема опухоли более чем на 80 % на

Возраст, годы <i>Age, years</i>	Морфология <i>Morphology</i>	Локализация <i>Localization</i>	Метастазы <i>Metastases</i>	Амплификация <i>MUCN Amplification</i>	Цитогенетика <i>Cytogenetics</i>	Определение перестроек гена <i>ALK</i> методом <i>FISH</i> <i>Detection of ALK gene rearrangement by FISH</i>	Поиск мутаций в гене <i>ALK</i> методом секвенирования <i>Search for mutations in the ALK gene by sequencing</i>	Таргетное секвенирование <i>Targeted sequencing</i>	Ответ на химиотерапию (ХТ) <i>Response to chemotherapy</i>	Другая терапия* <i>Other therapy*</i>	Срок наблюдения, исход <i>Observation period, outcome</i>
10	Ганглионейробластома <i>Ganglio-neuroblastoma</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	Костный мозг, кости <i>Bone marrow, bones</i>	—	—	—	—	<i>TP53, PIK3CA</i>	3-й рецидив <i>3rd relapse</i>	RIST, ИИКТ, алло-ТТСК <i>ICIs, allo-HSCT</i>	92 мес, прогрессирование <i>92 months, progression</i>
10	Ганглионейробластома <i>Ganglio-neuroblastoma</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	ЛУ, кости <i>Lymph nodes, bones</i>	—	—	—	—	<i>FBXW7</i>	Первичная резистентность, 2-й рецидив <i>Primary resistance, 2nd relapses</i>	ИИКТ <i>ICIs</i>	53 мес, прогрессирование <i>53 months, progression</i>
10	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	ЛУ <i>Lymph nodes</i>	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Первичная резистентность, 1-й рецидив <i>Primary resistance, 1st relapse</i>	—	36 мес, смерть от прогрессирования <i>36 months, death from progression</i>
11	Ганглионейробластома <i>Ganglio-neuroblastoma</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	Костный мозг, ЛУ, печень <i>Bone marrow, lymph nodes, liver</i>	—	—	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Частичный ответ, 1-й рецидив <i>Partial response, 1st relapse</i>	Алло-ТТСК <i>Allo-HSCT</i>	39 мес, смерть от осложнений терапии <i>39 months, death from complications of therapy</i>
12	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	Позвонки <i>Vertebrae</i>	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Первичная резистентность <i>Primary resistance</i>	RIST, алло-ТТСК, anti-GD2, ИИКТ <i>Allo-HSCT, ICIs</i>	62 мес, полный ответ <i>62 months, complete response</i>
14	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	ЛУ <i>Lymph nodes</i>	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Первичная резистентность <i>Primary resistance</i>	RIST	86 мес, полный ответ <i>86 months, complete response</i>
14	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Забрюшинно <i>Retro-peritoneally</i>	ЛУ <i>Lymph nodes</i>	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	1-й рецидив <i>1st relapse</i>	RIST	35 мес, смерть от прогрессирования <i>35 months, death from progression</i>
15	Ганглионейробластома <i>Ganglio-neuroblastoma</i>	Средостение <i>Mediastinum</i>	Костный мозг, кости <i>Bone marrow, bones</i>	—	—	—	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Первичная резистентность, 1-й рецидив <i>Primary resistance, 1st relapse</i>	—	28 мес, смерть от прогрессирования <i>28 months, death from progression</i>
16	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Не установлена <i>Not installed</i>	Кости, ЛУ, точные пазухи носа <i>Bones, lymph nodes, paranasal sinuses</i>	—	g17q	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Не проводилось <i>Not available</i>	Первичная резистентность <i>Primary resistance</i>	RIST	8 мес, смерть от прогрессирования <i>8 months, death from progression</i>
19	Недифференцированная НБ <i>Undifferentiated NB</i>	Малый таз <i>Small pelvis</i>	ЛУ <i>Lymph nodes</i>	—	del1p, +2	—	—	<i>NOTCH2, KMT2D, NF1, PIK3CA, KDR, ATRX, STAG2</i>	Первичная резистентность, 3-й рецидив <i>Primary resistance, 3rd relapses</i>	RIST, МИБГ-терапия, ИИКТ <i>MIBG-therapy, ICIs</i>	64 мес, частичный ответ <i>64 months, partial response</i>
28	Ганглионейробластома <i>Ganglio-neuroblastoma</i>	Надпочечник <i>Adrenal gland</i>	Нет <i>No</i>	—	+2	—	—	<i>ATRX, NF1</i>	Первичная резистентность, 1-й рецидив <i>Primary resistance, 1st relapse</i>	—	52 мес, стабилизация <i>52 months, stabilization</i>

Примечание. Жирным шрифтом выделены методы лечения, на фоне применения которых наблюдался клинический эффект. *FISH* – флуоресцентная гибридизация *in situ*; *RIST* – комбинированная схема ХТ и таргетной терапии (приютексан, темозоломид); алло-ТТСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; МИБГ-терапия – терапия с метаиодбензилгуанидином.

Note. Methods of treatment, against the background of which a clinical effect was observed, are marked in bold. *FISH* – fluorescent *in situ* hybridization; *RIST* – a combined chemotherapy regimen and targeted therapy (irinotecan, temozolomide); allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MIBG-therapy – therapy with metaiodobenzylguanidine; ICIs – immune checkpoint inhibitors.

фоне комбинированной ХТ и таргетной терапии (схема RIST). У 2 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне 2-й и 3-й линий терапии. В остальных случаях использовались меры локального контроля.

У 5 из 11 пациентов выполнена высокодозная ПХТ (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 2 случаях ВДПХТ с ауто-ТГСК проводилась при 1-м рецидиве заболевания. У 1 пациента в 1-й линии терапии выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В 4 наблюдениях — радикальная резекция первичного очага поражения. В этой подгруппе локальный рецидив развился только в 1 случае через 24 мес после хирургического лечения. У 4 больных выполнение радикальной операции было невозможно в связи с особенностями локализации опухоли (паравертебрально с прорастанием в спинномозговой канал). В 2 случаях дополнительно проводилась локальная лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 24 и 36 Гр. После частичного удаления опухоли во всех 4 наблюдениях зафиксирован локальный рецидив заболевания. При этом после проведения ЛТ локальный рецидив развился через 11 и 33 мес, при отсутствии ЛТ локальное прогрессирование заболевания наблюдалось в срок 2 и 6 мес после завершения терапии. В 3 случаях у пациентов с первично-резистентным течением заболевания хирургическое лечение не проводилось. В 1 — зафиксирована стабилизация в течение 11 мес после проведения ЛТ в СОД 36 Гр.

У 6 из 7 пациентов, достигших частичного или полного ответа и получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в сроки от 8 до 33 мес после завершения терапии развился локальный ($n = 2$) или системный ($n = 4$) рецидив заболевания. Все больные получали системную терапию 2-й и 3-й линии. У 3 пациентов применялась комбинированная ХТ и таргетная терапия по схеме RIST с максимальным клиническим эффектом в виде стабилизации заболевания в течение 21 мес. В 1 случае использована МЙБГ-терапия, на фоне которой достигнут частичный ответ. Повторное хирургическое лечение применялось у 3 и повторная ЛТ — у 5 пациентов. Во всех случаях развилось локальное прогрессирование заболевания в срок от 2 до 6 мес после завершения терапии. ИИКТ применялись в виде монотерапии в 2 наблюдениях. В одном из них удалось добиться длительного (16 мес) ответа по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациента со значительным объемом поражения. В 1 случае удалось получить частичный ответ при использовании комбинации ИИКТ с ХТ. В другом наблюдении терапия ИИКТ проводилась после алло-ТГСК в комбинации с антителами к GD2 у пациента с первично-резистентным течением заболевания. На фоне комбинированной терапии был достигнут ответ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ. Этот случай уже был описан ранее [9]. Двум пациентам с рецидивом заболевания в качестве консолидации

выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. При этом у одного из них наблюдается прогрессирование заболевания через 8 мес после трансплантации, а второй больной умер от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

В настоящий момент живы 6 из 11 пациентов. В 2 случаях сохраняется полный ответ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, продолжающийся 86 и 14 мес после завершения терапии.

Обсуждение

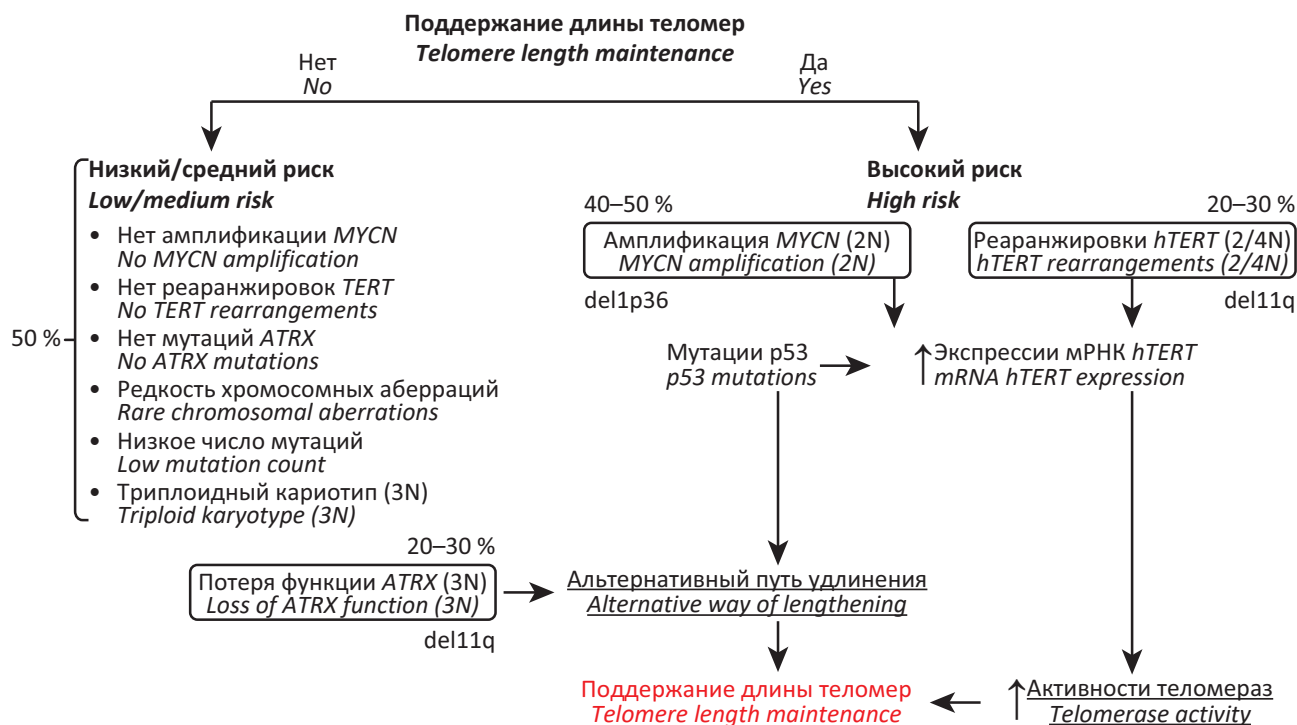
У подростков и молодых взрослых НБ встречается крайне редко. По данным европейских регистров, доля пациентов подросткового возраста колеблется от 1 до 2,5 % [2], а наибольшая группа из 200 больных описана в рамках когорты Intentional Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project [1], в которой доля пациентов в возрасте от 10 лет до 21 года составила 2,3 %. Эта частота совпадает с нашим опытом, согласно которому НБ впервые выявлена в возрасте старше 10 лет у 1,9 % пациентов. Обычно в силу своей малочисленности данная возрастная группа не учитывается при стратификации пациентов на группы риска. Тем не менее существуют данные, позволяющие сделать выводы о наличии существенных особенностей клинического течения и биологических факторов риска, которые сопряжены с большей частотой развития рецидивов по сравнению с другими возрастными группами. Следует отметить, что это в меньшей степени касается больных с локализованными формами заболевания, которые встречаются у подростков сравнительно редко (26 % в когорте INRG) [1]. Так, по данным INRG для пациентов с 1-й и 2-й стадиями по International Neuroblastoma Staging System (INSS) 5-летние безобъёмная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость составили $74 \pm 9 \%$ и $91 \pm 5 \%$ соответственно. В описанной нами группе только у 1 из 11 пациентов исходно выявлена локализованная опухоль. Во всех остальных случаях наблюдался исходно диссеминированный вариант поражения. Прогноз у таких больных в рамках описанных когорт значительно хуже. Несмотря на то, что в рамках когорты INRG в группе пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК (33 из 92), 5-летняя БСВ и ОВ составили $20 \pm 6 \%$ и $37 \pm 13 \%$ соответственно, следует отметить тот факт, что 59 из 92 больных не получили ТГСК, вероятнее всего по причине первично-резистентного течения заболевания. В этой группе 5-летние БСВ и ОВ составили $7 \pm 4 \%$ и $18 \pm 6 \%$ соответственно. Кроме того, в общей группе реципиентов ауто-ТГСК 10-летние БСВ и ОВ не превышают $3 \pm 3 \%$ и $5 \pm 5 \%$ соответственно, что говорит о значительном числе поздних рецидивов заболевания и позволяет поставить под сомнение эффективность дозоинтенсивной консолидации в данной возрастной группе. В описанной нами группе пациентов ответ после ВДПХТ с ауто-ТГСК сохраняется только в 1 из 7 случаев. Более ранний анализ данных итальянского регистра пациентов с НБ, в который были включе-

ны 53 пациента в возрасте от 10 до 18 лет [6], также фиксирует тенденцию к развитию поздних рецидивов и индолентному течению заболевания, при котором долгосрочные результаты лечения значительно хуже. Описанные нами больные также в большинстве случаев характеризовались плохим ответом на терапию 1-й линии. В когортах взрослых пациентов [8, 10] подчеркивалась важность эффективного локального контроля, что соответствует нашему опыту, согласно которому радикальность хирургического лечения играет решающую роль в предотвращении местного рецидива заболевания, а методы ЛТ не демонстрируют достаточной эффективности.

Начиная с 5-летнего возраста, в крупных когортах пациентов с НБ становится заметным изменение спектра биологических факторов риска [1, 3]. Несмотря на сохранение значительного числа больных группы высокого риска и ухудшение результатов лечения по мере увеличения возраста на момент диагноза [4], у таких пациентов крайне редко выявляются многие биологические факторы неблагоприятного прогноза, используемые в настоящее время при стратификации на группы риска, в первую очередь амплификация гена *MYCN*. Так, в когорте INRG [1] амплификация *MYCN* выявлена у 14 (9 %) пациентов старше 10 лет, а в описанной нами группе она не выявлена ни в одном случае. Вероятнее всего, у подростков и молодых взрослых с НБ клиническое течение заболевания определяется другими биологическими механизмами, связанными с альтернативными путями удлинения теломер, в основе которых лежат потеря функции гена *ATRX* и реаранжировки *hTERT* [7, 11] (рисунок). Это же может объяснять сравнительно высокую частоту

хромосомных aberrаций с вовлечением 11q у пациентов старше 10 лет, встречающуюся, по данным INRG, в 33 % случаев [1]. Вовлечение региона 11q часто ассоциировано с мутациями гена *ATRX*, и в силу патогенеза заболевания эти мутации обычно исключают одновременное выявление амплификации *MYCN* [12]. При выполнении таргетного секвенирования в описанной нами группе в 2 из 4 случаев были выявлены мутации *ATRX*. Несмотря на то, что подростки и молодые взрослые с НБ являются наиболее яркой иллюстрацией взаимосвязи *MYCN*-независимого патогенеза заболевания и особенностей клинического течения, доля таких больных, вероятно, составляет до 50–60 % общей численности группы высокого риска [7, 11]. К сожалению, данные крупных исследований пока отсутствуют, а в достаточной степени подробно охарактеризованы лишь небольшие когорты пациентов [13] с относительно небольшой долей больных, у которых выполнялась молекулярная характеристика опухолей. Дальнейшее совершенствование стратификации пациентов высокого риска, в том числе с использованием дополнительных иммуногистохимических маркеров [14], может способствовать более эффективному выбору терапии в тех случаях, когда мы сталкиваемся с первично-резистентным течением заболевания.

Учитывая химиорезистентность и склонность к индолентному течению заболевания у пациентов старше 10 лет с первично-диссеминированной НБ, становится актуальным вопрос выбора альтернативной тактики системной терапии. Несмотря на то, что опыт нашего Центра свидетельствует о потенциальной эффективности комбинированной ХТ и таргет-



Роль поддержания длины теломер в патогенезе НБ, адаптировано из [7, 11]

The role of telomere length maintenance in the pathogenesis of neuroblastoma, adapted from [7, 11]

ной терапии по схеме RIST у отдельных категорий пациентов [15], в рамках описанной группы только в 1 случае наблюдался выраженный клинический эффект. Учитывая потенциальную роль в патогенезе НБ гена *ALK*, он также может сыграть роль мишени для таргетной терапии [16], но эффективному использованию ингибиторов *ALK* препятствует ряд факторов. В первую очередь это сравнительная редкость выявления клинически значимых мутаций. В рамках описанной нами когорты изменения с вовлечением *ALK* при исследовании методом FISH либо секвенировании не были выявлены ни в одном наблюдении. Кроме того, характерные для НБ мутации гена ассоциированы с резистентностью к ингибиторам *ALK* первого поколения [16], хотя последующие поколения сохраняют потенциальную эффективность [17]. Достоверные данные о результативности иммунотерапии у подростков с НБ в данный момент отсутствуют. Важно отметить тот факт, что данные о наиболее крупных когортах пациентов с НБ старше 10 лет на момент постановки диагноза относятся к периоду 1990–2002 гг. [1, 2], т. е. на их примере невозможно оценить роль поддерживающей иммунотерапии антителами к GD2, которые вошли в клиническую практику в более поздний период. Тем не менее на примере отдельных групп взрослых пациентов с НБ описана продуктивность подобной тактики [10]. Данные об эффективности подхода, связанного с применением алло-ТГСК у подростков и молодых взрослых с НБ, также отсутствуют. Наш крайне ограниченный опыт (алло-ТГСК у 3 пациентов) также не позволяет сделать даже предварительные выводы. Тем не

менее, учитывая сложности хирургического лечения, связанные с особенностями местного распространения опухоли у пациентов старшего возраста, и часто выявляемую химиорезистентность, ассоциированную со значительной остаточной опухолью, можно предположить, что алло-ТГСК скорее может использоваться в качестве «платформы» для дополнительной иммунотерапии. Возможность такого подхода продемонстрирована в рамках одного из описанных нами клинических случаев [9]. Учитывая тенденцию к увеличению числа экспрессируемых опухолевых антигенов у больных с индолентным течением заболевания [8], в отдельных случаях можно рассматривать применение ИИКТ. В частности, в 1 наблюдении нам удалось добиться полного ответа по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ. Следует отметить, что данный случай характеризовался рядом биологических особенностей. Только в рамках использованной при таргетном секвенировании панели кроме мутации *ATRX* были выявлены 6 дополнительных потенциально патогенных мутаций, что говорит о значительной мутационной нагрузке.

Заключение

Особенности биологических характеристик НБ у подростков и молодых взрослых обуславливают длительное индолентное течение заболевания с высоким риском рецидива. Учитывая высокую частоту развития химиорезистентности в этой группе и значительное число рецидивов после завершения стандартной терапии для группы высокого риска, в их лечении большую роль могут играть таргетная и иммунотерапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mossé Y.P., Deyell R.J., Berthold F., Nagakawara A., Ambros P.F., Monclair T., Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Matthay K.K. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(4):627–35. doi: 10.1002/pbc.24777.
2. Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiler C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
3. 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. 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.
4. 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.
5. Shinagawa T., Kitamura T., Katanoda K., Matsuda T., Ito Y., Sobue T. The incidence and mortality rates of neuroblastoma cases before and after the cessation of the mass screening program in Japan: A descriptive study. *Int J Cancer* 2017;140(3):618–25. doi: 10.1002/ijc.30482.
6. Conte M., Parodi S., De Bernardi B., Milanaccio C., Mazzocco K., Angelini P., Viscardi E., Di Cataldo A., Luksch R., Haupt R. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer* 2006;106(6):1409–17. doi: 10.1002/cncr.21751.
7. Duan X.F., Zhao Q. TERT-mediated and ATRX-mediated Telomere Maintenance and Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):1–6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000840.
8. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Basu E.M., Roberts S.S., Hammond W.J., LaQuaglia M.P., Wolden S.L., Cheung N.K.V., Modak S. Treatment and Outcome of Adult-Onset Neuroblastoma. *Int J Cancer* 2018;143(5):1249–58. doi: 10.1002/ijc.31399.
9. Kazantsev I.V., Iukhta T.V., Gevorgian A.G., Tolkunova P.S., Shamin A.V., Baykov V.V., Vorobyov A.V., Kozlov A.V., Karsakova M.A., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. A long-term response to allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor and post-transplant therapy in an adolescent with primary resistant neuroblastoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2020;9(2):71–6. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-71-77.
10. Suzuki M., Kushner B.H., Kramer K., Roberts S.S., LaQuaglia M.P., Cheung N.K.V., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy in adults with high-risk neuroblastoma (HR-NB): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *J Clin Oncol* 2017;35(15_s):10550. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10550.
11. Hertwig F., Peifer M., Fischer M. Telomere maintenance is pivotal for high-risk neuroblastoma. *Cell Cycle* 2016;15(3):311–2. doi: 10.1080/15384101.2015.1125243.
12. Zeineldin M., Federico S., Chen X., Fan Y., Xu B., Steward E., Zhou X., Jeon J., Griffiths L., Nguyen R., Norrie J., Easton J., Mulder H., Yergeau D., Liu Y., Wu J., Van Ryn C., Naranjo A., Hogarty M.D., Kamiński M.M., Valentine M., Pruett-Miller S.M., Pappo A., Zhang J., Clay M.R., Bahrami A., Vogel P., Lee S., Shelat A., Sarthy J.F., Meers M.P., George R.E., Mardis E.R., Wilson R.K., Henikoff S., Downing J.R., Dyer M.A. MYCN amplification and ATRX mutations are incompatible in neuroblastoma. *Nat Commun* 2020;11(1):913. doi: 10.1038/s41467-020-14682-6.
13. Duan K., Dickson B.C., Marrano P., Thorner P.S., Chung C.T. Adult-onset neuroblastoma: Report of seven cases with molecular genetic characterization. *Genes Chromosomes Cancer* 2020;59(4):240–8. doi: 10.1002/gcc.22826.
14. Ikegaki N., Shimada H; International Neuroblastoma Pathology Committee. Subgrouping of Unfavorable Histology Neuroblastomas With Immunohistochemistry Toward Precision Prognosis and Therapy Stratification. *JCO Precis Oncol* 2019;3:10.1200/PO.18.00312. doi: 10.1200/PO.18.00312.
15. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пуанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГ и им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):129–40. (In Russ.)].
16. Umpathy G., Mendoza-Garcia P., Hallberg B., Palmer R.H. Targeting anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *APMIS* 2019;127(5):288–302. doi: 10.1111/apm.12940.
17. Vasseur A., Cabel L., Geiss R., Schleiermacher G., Pierron G., Kamal M., Jehanno N., Bataillon G., Guinebreteire J.M., Bozec L. Efficacy of Lorlatinib in Primary Crizotinib-Resistant Adult Neuroblastoma Harboring ALKY1278S Mutation. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–5. doi: 10.1200/PO.18.00396.

Статья поступила в редакцию: 03.08.2020. Принята в печать: 13.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 03.08.2020. Accepted for publication: 13.08.2020.