

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-40-47>

Терапия рецидивов/прогрессии болезни у пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь за 20-летний период: когортное исследование

И.В. Пролесковская, Н.Е. Конопля, О.И. Быданов

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район,
Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль симпатической нервной системы у детей. В Республике Беларусь около 50 % пациентов с данным заболеванием составляют группу высокого риска, 50 % имеют рецидив или прогрессию процесса, что является основной причиной их гибели.

Цель исследования — характеристика рецидивов/прогрессии НБ у детей в Республике Беларусь, анализ результатов лечения пациентов за период с 1997 по 2017 г.

Материалы и методы. С октября 1997 г. по декабрь 2017 г. в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь) получили терапию 1-й линии 293 протокольных и наблюдаемых пациента. Из них 73 (24,9 %) имели прогрессию либо рецидив заболевания. Эту группу пациентов использовали для анализа результатов терапии.

Результаты. Четырнадцатилетняя общая выживаемость пациентов с рецидивами/прогрессией заболевания составила 21 ± 6 % ($n = 73$), бессобытийная — 18 ± 5 % ($n = 73$). Статистически значимо чаще рецидивировали больные в возрасте старше 12 месяцев жизни на момент постановки диагноза, с 4-й стадией заболевания ($n = 53$) и имеющие N-MYC-амплификацию, диплоидный кариотип в опухоли ($p < 0,0001$). Неблагоприятные варианты рецидивов по локализации составили около 65 % (генерализованный — 41 %, остеомиелитный — 12,3 %, рецидивы с поражением центральной нервной системы — 12,3 %). Наиболее курабельные варианты рецидивов наблюдались в 35 % случаев ($n = 25$). У пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза значимо чаще встречались рецидивы в зоне локализации первичной опухоли ($p < 0,0001$), реже отмечалось поражение костей ($p < 0,0001$). Наилучшими результатами при использовании стандартных методов терапии оказались рецидив в зоне первичной опухоли и мягкотканый рецидив (5-летняя безрецидивная выживаемость — 25 % и 36 % соответственно). Лечение остеомиелитных и генерализованных рецидивов с использованием доступных нам методов оказалось неэффективным (бессобытийная выживаемость — 0 %).

Заключение. Необходимо дальнейшее детальное изучение биологии опухоли в целях создания таргетных препаратов и других биологически обоснованных подходов, в частности различных видов иммунотерапии, для лечения НБ.

Ключевые слова: нейробластома, дети, прогрессия, рецидив, прогноз

Для цитирования: Пролесковская И.В., Конопля Н.Е., Быданов О.И. Терапия рецидивов/прогрессии болезни у пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь за 20-летний период: когортное исследование. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):40–7.

Treatment of relapse/progression of the disease in patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus over a 20-year period: a cohort study

I.V. Proleskovskaya, N.E. Konoplya, O.I. Bydanov

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

Introduction. Neuroblastoma (NB) — is a malignant tumor of sympathetic nervous system in children. In our country there are about 50 % of patients in high risk group, 50 % have a relapse or a progression of the disease which is the main reason for their death.

The purpose of the study. Our aim was to characterize a relapse/progression of NB in children in the Republic of Belarus, the analysis of results of treatment of patients from 1997 till 2017.

Materials and methods. From October, 1997 to December, 2017 in Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology 293 protocol and observed patients received 1st line therapy. Out of them 73 patients had a progression or a relapse of the disease. This group of patients was taken for the analysis.

Results. 14-year overall survival of patients with a relapse/progression of the disease was 21 ± 6 % ($n = 73$), event free survival 18 ± 5 % ($n = 53$). Patients older than 12 months at the time of diagnosis were statistically significantly more likely to recur, with 4th stage disease and having N-MYC amplification, diploid karyotype in the tumor. Adverse relapse options for localization are about 65 % (generalized — 41 %, osteomyelitic — 12.3 %, relapses with CNS damage — 12.3 %). The most curable variants of relapses are found in 35 % ($n = 25$) of cases. In patients from the group of favorable and intermediate prognosis, relapses in the zone of primary tumor localization were significantly more frequent ($p < 0.0001$), bone loss in the relapse of the disease was significantly less common ($p < 0.0001$). The best results with

the use of standard therapies are relapse with the primary tumor zone and soft tissue relapse (by 5 year relapse-free survival – 25 % and 36 % respectively). Treatment of osteomedullary and generalized relapses using the methods available to us is not effective (EFS is 0).

Conclusion. Further detailed study of the biology of the tumor is necessary, in order to create for the therapy of the disease targeted drugs and other biologically based approaches, such various types of immunotherapy.

Key words: neuroblastoma, children, progression, relapse, prognosis

For citation: Proleskovskaya I.V., Konoplya N.E., Bydanov O.I. Treatment of relapse/progression of the disease in patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus over a 20-year period: a cohort study. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):40–7.

Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, директор РНПЦ ДОГИ, e-mail: n.konoplya@mail.ru

О.И. Быданов: ведущий инженер отдела автоматизированных систем управления РНПЦ ДОГИ, e-mail: budanov@oncology.by

Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru

O.I. Bydanov: Leading Engineer of Automated Control Systems of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: budanov@oncology.by

Вклад авторов

И.В. Пролесковская: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме

Н.Е. Конопля: анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

О.И. Быданов: статистическая обработка данных

Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: concept development and article design, data collection and processing, statistical data processing, data analysis and interpretation, writing the text of the article, composing a resume

N.E. Konoplya: data analysis and interpretation, scientific edition of the article

O.I. Bydanov: statistical data processing

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) – злокачественная опухоль симпатической нервной системы у детей, 2-я по частоте встречаемости среди солидных опухолей в Республике Беларусь [1]. Ежегодно диагностируют до 20–22 первичных пациентов [1]. Прогноз заболевания зависит от терапевтической группы риска, которая определяется стадией заболевания, возрастом больного, биологическими характеристиками опухоли [2–4]. Для пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза достигнуты довольно высокие результаты лечения. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в этих группах составляет от 85 до 97 % [5, 6], тогда как в группе высокого риска колеблется от 25 до 50 % [7, 8]. В Республике Беларусь показатель равен 35–38 % [1]. К сожалению, около 50 % пациентов составляют группу высокого риска. Изначально более чем в 80 % случаев наблюдается ответ на терапию, однако впоследствии около 50 % больных имеют рецидив или прогрессию заболевания, что становится основной причиной их гибели [9].

Подходы к терапии рецидивов НБ являются вызовом современной детской онкологии. Во всем мире они не стандартизированы, отчего сложно организо-

вать большие клинические исследования для определения эффективности каждого из них [10–12].

Цель исследования – охарактеризовать рецидивы/прогрессии НБ у детей в Республике Беларусь (анализ результатов лечения пациентов за период с 1997 по 2017 г.).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с ретроспективным анализом данных.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь) (РНПЦ ДОГИ).

Критерии соответствия

Диагноз НБ устанавливали согласно существующим современным критериям [13, 14] с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Рецидив заболевания верифицировали с помощью тех же методов [13, 14].

Продолжительность исследования

С октября 1997 г. по декабрь 2017 г. в РНПЦ ДОГИ получили терапию 1-й линии 293 протокольных

и наблюдаемых пациента, из них 73 (24,9 %) имели прогрессию либо рецидив заболевания. Эта группа пациентов вошла в анализ.

Подбор участников в группы

После регистрации рецидива заболевания в зависимости от вида и времени его возникновения пациенты получали различные виды терапии:

- при локальном рецидиве в группе благоприятного либо промежуточного прогноза назначали хирургическое или лучевое лечение, либо их сочетание;
- в случае генерализованного рецидива (сочетание остеомедуллярного и мягкотканного распространения) заболевания до 2008 г. пациенты получали паллиативное лечение либо полихимиотерапию (ПХТ) 2-й линии;
- с 2008 г. стало возможным применение повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и специфической радиойодтерапии с метайодбензилгуанидином (¹³¹I-МЙБГ-терапия);
- с 2015 г. в Центре внедрен протокол лечения рецидивов заболевания, и в дальнейшем лечение осуществлялось именно по нему.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования. Проводили анализ общей выживаемости (ОВ) и БСВ пациентов с рецидивами НБ. Под событием понимали рецидив опухоли, прогрессирование опухоли.

Дополнительные показатели исследования:

- анализ факторов, влияющих на частоту развития рецидивов;
- оценка влияния вида рецидива по локализации на выживаемость пациентов с рецидивами НБ;
- оценка эффективности различных методов терапии рецидива.

Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели устанавливали на основании данных, полученных из медицинской документации (историй болезни).

Статистические методы

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы R-statistics ver 3.4.2. The Foundation for Statistical Computing. Для оценки значимости различий были использованы χ^2 -тест, тест Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера, их сравнение – с использованием теста log-rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол лечения рецидивов заболевания был одобрен локальным этическим комитетом (этический комитет РНПЦ ДОГИ) 20.01.2016 (02/2016).

Результаты

Формирование выборки

В исследование включены пациенты, получавшие лечение по поводу НБ в РНПЦ ДОГИ и имевшие прогрессию/рецидив заболевания ($n = 73$). Больные, зарегистрированные в это время и отказавшиеся от лечения, в исследование не вошли ($n = 14$).

Характеристика выборки исследования

В исследование включены 73 пациента с рецидивами/прогрессией заболевания, из них мальчиков – 45 (61,6 %), девочек – 28 (38,4 %). Возраст пациентов – от 0,04 до 10,36 года, медиана возраста – 3 года. Распределение по стадиям заболевания: 1-я стадия – 2 (2,7 %), 2-я – 2 (2,7 %), 3-я – 15 (20,6 %), 4-я – 53 (72,6 %), 4S стадия – 1 (1,4 %). Характеристика пациентов отражена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Indicators	Пациенты с рецидивом/ прогрессией болезни (%) Patients with relapse/pro- gression of the disease (%)	Пациенты без рецидива (%) Patients without relapse (%)	P
Всего Total	73 (100)	220 (100)	
Пол Gender			
Мальчики Boys	45 (61,6)	110 (50)	0,0841
Девочки Girls	28 (38,4)	110 (50)	
Возраст Age			
Минимум, годы Minimum, years	0,04	0,01	
Медиана, годы Median, years	3	1,32	< 0,0001
Максимум, годы Maximum, years	10,36	12,36	
< 12 месяцев < 12 months	11 (15)	93 (42,3)	0,025
≥ 12 месяцев ≥ 12 months	62 (85)	127 (57,7)	
Стадия по INSS INSS Stage			
1-я 1 st	2 (2,7)	56 (25,5)	< 0,0001
2-я 2 nd	2 (2,7)	35 (15,9)	0,0033
3-я 3 rd	15 (19,7)	61 (27,7)	0,2252
4-я 4 th	53 (72,6)	57 (25,9)	< 0,0001
4S	1 (1,4)	11 (5)	0,1751
Статус по N-MYC (протоонкогенный белок) N-MYC status (proto-oncogenic protein)			
N-MYC+	25 (34,3)	25 (11,4)	< 0,0001
N-MYC–	41 (56,1)	167 (75,9)	
Нет данных No data	7 (9,6)	28 (12,7)	
Плоидность опухолевых клеток Tumor cell ploidy			
3n	1 (1,4)	37 (16,8)	0,0005
2–4n	44 (60,3)	84 (38,2)	< 0,0001
Гетерогенная Heterogeneous	3 (4,1)	10 (4,5)	0,8765
Нет данных No data	20 (27,4)	60 (27,3)	

Основные результаты исследования

Четырнадцатилетняя ОВ пациентов с рецидивами/ прогрессией заболевания составила $21 \pm 6\%$ ($n = 73$), БСВ – $18 \pm 5\%$. Для лечения пациентов с НБ за указанный период применялись следующие протоколы лечения: NB-90 – 1 пациент, рецидив – 1; ENSG-9 – 49 больных, рецидивы/прогрессии – 14 (28,6%); EINS – 29 пациентов, рецидивы/прогрессия – 3 (10,4%); NB-1999-02 – 23 ребенка, рецидивы/прогрессия – 12 (52,2%); NB-2004M – 191 пациент, рецидивы/прогрессия – 44 (23%).

Как видно из табл. 1, статистически достоверно чаще рецидивировали пациенты в возрасте старше 12 месяцев на момент постановки диагноза, с 4-й стадией заболевания и имеющие *N-MYC*-амплификацию, диплоидный кариотип в опухоли.

Традиционно выделяют 2 типа рецидивов/прогрессии заболевания:

- измеримый (measurable): пациенты с большим объемом опухоли, поддающимся измерению, имеющие мягкотканый компонент, отвечающий RECIST-критериям (от англ. *Response evaluation criteria in solid tumours* – критерии оценки ответа солидных опухолей). Опухоль можно измерить с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии;
- поддающийся оценке (evaluable): пациенты имеют заболевание, выявляемое только с помощью МЙБГ-исследования и/или трепанобиопсии костного мозга с миелограммой при необходимости [14].

На рис. 1 отражена характеристика рецидивов по локализации в исследуемой популяции. Неблагоприятные варианты рецидивов по локализации составляют около 65% (генерализованный – 41%, остеомедуллярный – 12,3%, рецидивы с поражением центральной нервной системы – 12,3%). Наиболее курательные варианты рецидивов, по данным литературы, встречаются в 35% случаев (в зоне первичной опухоли – 23,3%, мягкотканые варианты – 11%) [15, 16].

В табл. 2 представлена характеристика рецидивных пациентов в зависимости от группы риска, к которой они принадлежали во время постановки диагноза.

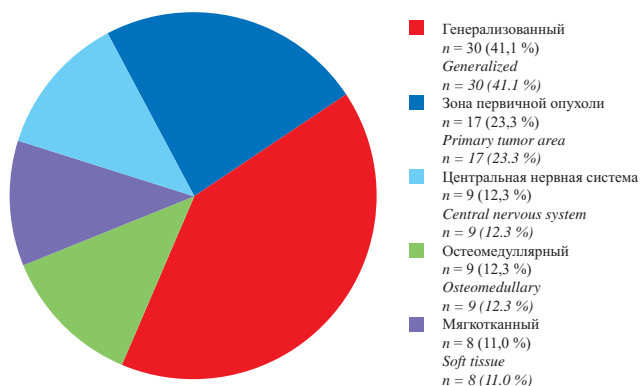


Рис. 1. Характеристика рецидивов по локализации
Fig. 1. Characteristics of relapses by localization

Таблица 2. Характеристика рецидивных пациентов в зависимости от первоначальной группы риска

Table 2. Characterization of relapse patients depending on the initial risk group

Показатель Indicators	Всего Total n = 73 (%)	Группа высокого риска High risk group n = 57 (%)	Группа низкого и промежуточного риска Low and intermediate risk group n = 16 (%)	p (между группами) (between groups)
Время от постановки диагноза до рецидива, мес Time from diagnosis to relapse, months				
Среднее Mean	23,4	23,1	24,7	0,6124
Медиана Median	17,0	17,9	14,9	
Минимум Minimum	0,03	0,03	1,64	
Максимум Maximum	110,6	110,6	103,9	
Время от постановки диагноза до рецидива по периодам, мес Time from diagnosis to relapse by period, months				
< 6	7 (9,58)	5 (8,77)	2 (12,5)	0,6545
≥ 6 < 12	17 (23,2)	14 (24,56)	3 (18,75)	0,6269
≥ 12 < 18	17 (23,28)	10 (17,54)	7 (43,75)	0,0284
≥ 18 < 24	10 (13,69)	10 (17,54)	0 (0)	0,0713
≥ 24	22 (30,13)	18 (31,57)	4 (25)	0,6123
Локализация рецидива/прогрессии Localization of relapse/progression				
Первичная опухоль Primary tumor	17 (23,28)	7 (12,28)	10 (62,5)	< 0,0001
Метастатический Metastatic	56 (76,71)	50 (87,72)	6 (37,5)	
Поражение костей при рецидиве/прогрессии Relapse/progression of bone damage				
Да Yes	43 (58,9)	39 (68,42)	4 (25)	< 0,00018
Нет No	30 (41,1)	18 (31,58)	12 (75)	
Уровень NSE на момент диагностики рецидива NSE level at the time of relapse diagnosis				
Норма Norm	3 (4,1)	2 (3,51)	1 (6,25)	0,6254
Повышен Promoted	36 (49,32)	30 (52,36)	6 (37,50)	0,2847
Нет данных No data	34 (46,5)	25 (43,86)	9 (56,25)	

Примечание. NSE (neuron specific enolase – нейронспецифическая енолаза) – онкомаркер нейроэндокринных опухолей легких.
Note. NSE (neuron specific enolase) – oncomarker of neuroendocrine tumors lungs.

Так как развитие рецидива у пациентов, относящихся к группе благоприятного и промежуточного прогноза, является достаточно редким, потенциально курательным состоянием, эти больные были объединены в одну группу.

При возникновении локального рецидива в группе благоприятного прогноза использовались хирургический и/или лучевой метод лечения, в случае возникновения генерализованного или остеомедуллярного рецидивов пациенты получали терапию согласно плану для группы высокого риска.

Как видно из табл. 2, различий по времени возникновения рецидива между двумя группами не отмечалось. У пациентов групп благоприятного и промежу-

жуточного прогноза достоверно чаще встречались рецидивы в зоне локализации первичной опухоли ($p < 0,0001$), достоверно реже отмечалось поражение костей в рецидиве заболевания ($p < 0,0001$), что является неблагоприятным прогностическим признаком для исхода терапии [16]. В исследуемой группе наблюдался только 1 больной со стадией 4S, у него отмечалась генерализация процесса до 4-й стадии. Он получил лечение согласно терапевтическому плану для группы высокого риска, на данный момент пациент находится в ремиссии.

До 2008 г. при возникновении рецидива, особенно в группе высокого риска, чаще использовалась паллиативная терапия. С 2008 г. подходы к терапии изменились, стали возможны такие терапевтические опции, как ^{131}I -МЙБГ-терапия и повторная аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ) для тех пациентов, кто ответил на терапию 2-й линии (рис. 2).

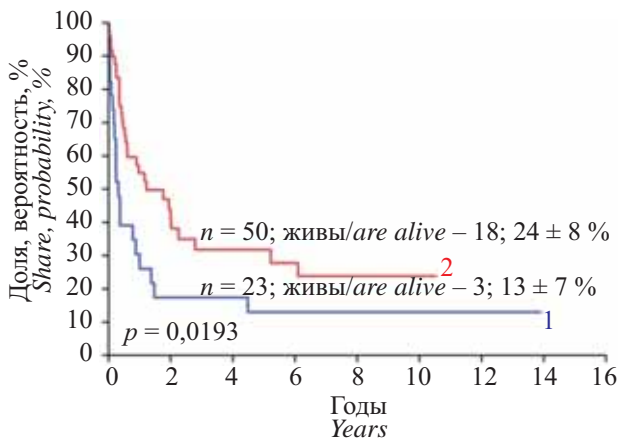


Рис. 2. ОВ в зависимости от подхода к терапии рецидива/прогрессии: 1 – лечение рецидива до 2008 г.; 2 – лечение рецидива после 2008 г.
Fig. 2. OS depending on approach to therapy of a relapse/progression: 1 – treatment of a relapse till 2008; 2 – treatment of a relapse after 2008

В табл. 3 отражены результаты лечения в зависимости от возраста пациентов, статуса по N-МУС и времени возникновения рецидива от даты диагноза.

Таким образом, из представленных в таблице данных видно, что ни возраст на момент рецидива, ни статус опухоли по N-МУС-антигену достоверно не оказывали влияния на выживаемость пациентов. Только время возникновения рецидива до 12 мес и после 12 мес от даты постановки диагноза достоверно снижало ОВ и БСВ [15, 17].

На рис. 3 отражены результаты ОВ больных с рецидивом/прогрессией в зависимости от первоначальной группы риска. Пациенты групп низкого и промежуточного риска при возникновении рецидива/прогрессии болезни имеют достоверно более высокие показатели ОВ, что согласуется с данными литературы [17–19].

Детально рассмотрим пациентов с рецидивами/прогрессией в группе высокого риска (рис. 4). Так, наилучшие результаты при использовании стандарт-

Таблица 3. Характеристика результатов лечения рецидивов
Table 3. Characterization of relapse treatment outcomes

Группа Groupe	Число пациентов Number of patients n = 73	События Events	БСВ EFS	Живы Are alive	ОВ OS
Возраст на момент диагностики Age at the time of diagnosis					
< 18 месяцев < 18 months	18	11	38 ± 12 %	7	38 ± 12 %
≥ 18 месяцев ≥ 18 months	55	44	9 ± 5 %	14	12 ± 6 %
p			0,2980		0,5231
Статус по N-МУС N-MYC status					
N-MYC+	26	20	9 ± 8 %	6	7 ± 7 %
N-MYC–	41	30	22 ± 7 %	14	28 ± 8 %
Нет данных No data	6				
p			0,1615		0,1282
Время от постановки диагноза до первого рецидива/прогрессии Time from diagnosis before the first relapse/progression					
< 12 мес < 12 months	26	22	12 ± 7 %	4	13 ± 7 %
≥ 12 мес ≥ 18 months	47	33	20 ± 7 %	17	23 ± 7 %
p			0,0029		0,0001

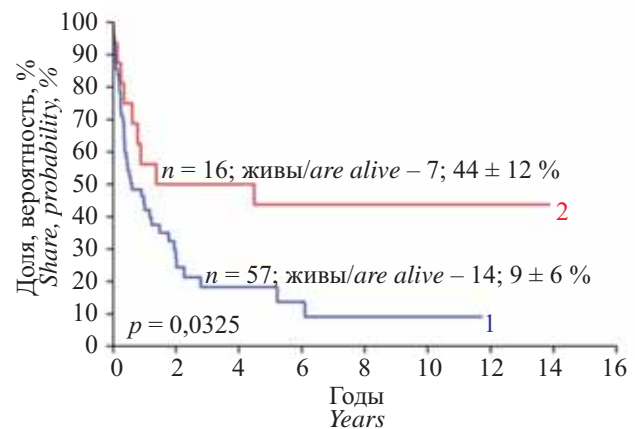


Рис. 3. ОВ после рецидива/прогрессии в зависимости от первичной группы риска: 1 – высокий риск; 2 – низкий промежуточный риск
Fig. 3. OS after of a relapse/progression depending on primary risk group: 1 – high risk; 2 – low and intermediate risk

ных методов терапии получены при рецидиве в зоне первичной опухоли и мягкотканном рецидиве: 5-летняя выживаемость в этом случае колеблется от 25 до 36 % [15, 16]. Лечение же остеомедуллярных и генерализованных рецидивов с использованием доступных нам методов оказалось неэффективным.

Как известно, вид терапии является основным фактором, влияющим на исход заболевания. Нами проанализированы результаты лечения в зависимости от примененной терапевтической опции (рис. 5). Наиболее высокие результаты достигнуты в группе пациентов с локальными рецидивами при применении методов локального контроля: 5-летняя БСВ в этой группе составила 50 %.

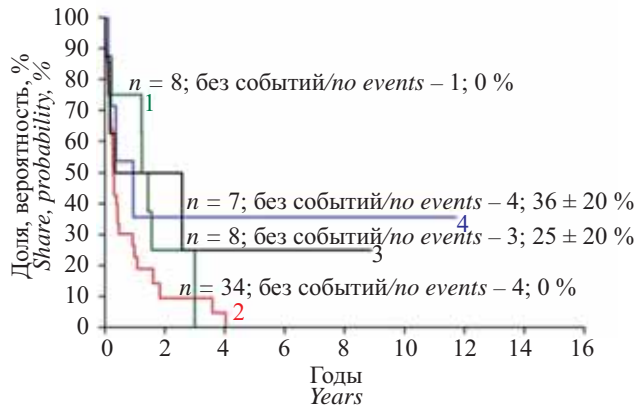


Рис. 4. БСВ в группе высокого риска в зависимости от локализации рецидива/прогрессии: 1 – остеомеруллярный; 2 – генерализованный; 3 – мягкотканый; 4 – первичная опухоль

Fig. 4. EFS at high risk group depending on the location of relapse/progression: 1 – osteomedullary; 2 – generalized; 3 – soft tissue; 4 – primary tumor

Обсуждение

Подход к системным рецидивам изменялся на протяжении 20 лет в соответствии с мировым опытом. Так, вначале для пациентов с системными рецидивами применялась только паллиативная терапия, выживаемость после которой составляла 0 % (см. рис. 5). При использовании различных режимов ПХТ 2-й линии 5-летняя выживаемость практически не отличалась от паллиативной группы и составляла 6 % (см. рис. 5). Дальнейшая интенсификация химиотерапии путем внедрения высокодозной ПХТ для химиочувствительных пациентов привела к улучшению БСВ и достигла 43 % (см. рис. 5). Такой высокий показатель БСВ в 3-й группе объясняется ее неоднородностью: смешанная группа пациентов, часть из которых с изначально локальными формами болезни и у которых высокодозная терапия ранее не использовалась, а часть – из группы высокого риска. Пациенты 4-й группы имели только высокий риск рецидива с ответом на терапию 2-й линии не ниже частичного. Использование в группе высокого риска всего имеющегося арсенала терапии – ПХТ, ¹³¹I-МЙБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК – позволило достичь 2-летней выживаемости в 21 % случаев (см. рис. 5).

С 2015 г. в Центре внедрен протокол для лечения рецидивов НБ (NB-REZ-2015). Стратегия лечения согласно протоколу определяется изначальной группой риска, видом рецидива и биологическими факторами риска. Для пациентов группы благоприятного прогноза при локальном рецидиве возможно использование локальных методов контроля. Для группы промежуточного риска и группы благоприятного прогноза с генерализованным рецидивом предусмотрено использование протокола высокого риска. Для группы высокого риска – проведение 2 курсов ПХТ (N8: топотекан, циклофосфан, этопозид), при наличии ответа – еще 2 курса (ICE: ифосфамид, карбоплатин, этопозид). При достижении частичного ответа и выше – проведение оперативного лечения, МЙБГ-терапия (при показаниях), повторная ауто-ТКМ и в последую-

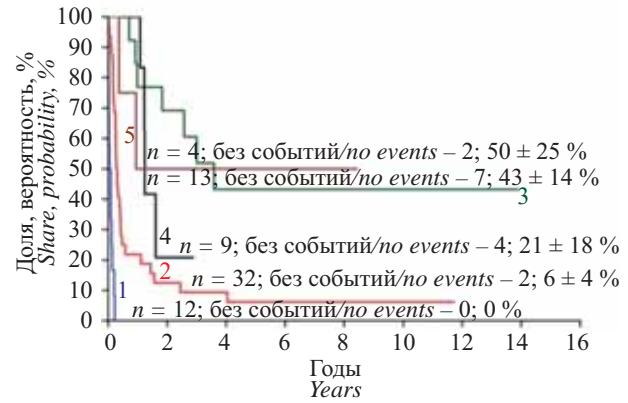


Рис. 5. БСВ в зависимости от вида терапии рецидива: 1 – паллиатив; 2 – ПХТ; 3 – ПХТ + ауто-ТКМ; 4 – ПХТ + МЙБГ-терапия + ауто-ТКМ; 5 – хирургия + лучевая терапия

Fig. 5. EFS depending on the type of relapse therapy: 1 – palliative; 2 – polychemotherapy; 3 – polychemotherapy + autologous bone marrow transplantation; 4 – polychemotherapy + MIBG therapy + autologous bone marrow transplantation; 5 – surgery + radiation therapy

ющем в качестве поддерживающей – метронормная терапия (пропранолол, целекоксиб, низкие дозы циклофосфида и винбластин). Лечение по данному протоколу получили 7 пациентов, все с 4-й стадией заболевания. Рецидивы/прогрессии имели следующие локализации: мягкотканые – 2, остеомеруллярные – 2, генерализованные – 3. Отмечены следующие события: прогрессия – 2, рецидив – 1, без событий – 4. Были проведены 5 повторных ТКМ (1 рецидив после 2-й ТКМ). Следует отметить, что существуют трудности с повторным сбором периферических стволовых клеток. Учитывая то, что большинство рецидивов/прогрессий болезни возникают в группе высокого риска в течение 2 лет после окончания терапии 1-й линии, следует на 1-й линии терапии произвести дополнительный сбор аутологичных стволовых клеток и их криоконсервацию. Это даст возможность провести МЙБГ-терапию и повторную ауто-ТГСК при наличии ответа на лечение.

Обсуждение основного результата исследования

Рецидивы НБ чаще встречаются в группе высокого риска (см. табл. 2). В нашей популяции преобладают генерализованные и остеомеруллярные формы рецидивов/прогрессии. Потенциально курабельны пациенты с локальными и мягкоткаными формами рецидивов/прогрессии при использовании доступных нам методов терапии. Наибольшую проблему представляют рецидивы/прогрессии у пациентов группы высокого риска: использование ПХТ, ¹³¹I-МЙБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК дает в 20 % случаев 2-летнюю выживаемость.

Ограничения исследования

Учитывая то, что исследование является ретроспективным, то исследуемые группы пациентов сложно сопоставить между собой, так как имеются разные сроки наблюдения за больными в группах, разное число, разные подходы к терапии в исторически временном аспекте. Полученные в ходе нашего исследования данные по использованию протокола NB-REZ-2015

ограничены малым сроком наблюдения за больными и малым их числом, что не позволяет оценить его эффективность по отношению к ранее используемым подходам. Необходимо продолжить набор пациентов и наблюдение за ними.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на использование всех имеющихся возможностей классической противоопухолевой терапии, достичь хороших результатов лечения не получается.

Так, использование различных блоков ПХТ 2-й линии, даже в сочетании с ауто-ТГСК не позволяет преодолеть порог ОВ в 15–20 % [11, 17, 20]. Внедрение гаплогенной трансплантации для больных, достигших хорошего ответа на ПХТ, увеличило 2-летнюю выживаемость до 30 % [21]. Благодаря широкому внедрению иммунотерапии (в частности анти GD2-антител) в сочетании с интерлейкином-2 после проведения гаптотрансплантации стало возможным достичь 40 % 5-летней выживаемости в этой группе больных [22]. В 2018 г. инициировано трансатлантическое исследование MINIVAN для пациентов с рецидивами, прогрессией НБ с использованием МЙБГ-терапии, иммунотерапии анти-GD2-антителами в сочетании с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Необходимо продолжить изучение биологии опухоли и на основании

этого индивидуализировать подход к лечению. Возможно использование различных видов таргетных препаратов [23–25] и иммунотерапии (различных опухолеспецифических антител, CAR-T-клеток, ДНК и белковых вакцин) станет лучшим видом лечения для данной категории пациентов [26, 27]. Проведение исследований в этой области требует объединения усилий специалистов разных стран и исследовательских центров.

Заключение

Рецидивы НБ чаще встречаются в группе высокого риска. В исследованной нами популяции преобладают генерализованные и остеомедуллярные формы рецидивов/прогрессии. Потенциально curaбельны пациенты с локальными и мягкоткаными формами рецидивов/прогрессии с использованием доступных нам методов терапии. Наибольшую проблему представляют рецидивы/прогрессии у пациентов группы высокого риска. Использование ПХТ, ¹³¹I-МЙБГ-терапии, повторной ауто-ТГСК может обеспечить 2-летнюю выживаемость в 20 % случаев.

Необходимо дальнейшее детальное изучение биологии опухоли в целях создания таргетных препаратов и других биологически обоснованных подходов, таких как различные виды иммунотерапии, для лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пролесковская И.В., Кочубинский Д.В., Волочник Е.В., Алейникова О.В. Нейробластома у детей Республики Беларусь (заболеваемость, диагностика, результаты лечения): 20 летний опыт. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2017;3(3):308–17. [Proleskovskaya I.V., Kochubinsky D.V., Volochnik E.V., Aleinikova O.V. Neuroblastoma in children of the Republic of Belarus (incidence, diagnosis, treatment results): 20 years' experience. Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Yevropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe 2017;3(3):308–17. (In Russ.).]
2. Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. Lancet 2007;369:2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
3. Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203–16. doi: 10.1038/nrc1014.
4. Attiyeh E.F., London W.B., Mossé Y.P., Wang Q., Winter C., Khazi D., McGrady P.W., Seeger R.C., Look A.T., Shimada H., Brodeur G.M., Cohn S.L., Matthay K.K., Maris J.M.; Children's Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. N Engl J Med 2005;353(21):2243–53. doi: 10.1056/NEJMoa052399.
5. Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. Paediatr Drugs 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
6. Kushner B.H., Cohn S.L. Intermediate-risk neuroblastoma. In: Neuroblastoma. Cheung N.-K.V., Cohn S.L. (eds.). Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2005. Pp. 131–137.
7. Kreissman S.G., Seeger R.C., Matthay K.K., London W.B., Spoto R., Grupp S.A., Haas-Kogan D.A., Laquaglia M.P., Yu A.L., Diller L., Buxton A., Park J.R., Cohn S.L., Maris J.M., Reynolds C.P., Villablanca J.G. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:999–1008. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7.
8. 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.
9. Пролесковская И.В. Прогрессия заболевания и рецидивы при нейробластоме у детей в Республике Беларусь, характеристика и исходы. Евразийский онкологический журнал 2015;1(4):34–46. [Proleskovskaya I.V. Progression of the disease and relapse in children with neuroblastoma in the Republic of Belarus, characteristics and outcomes. Yevraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Oncology Journal 2015;1(4):34–46. (In Russ.).]
10. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
11. London W.B., Frantz C.N., Campbell L.A., Seeger R.C., Brumback B.A., Cohn S.L., Matthay K.K., Castleberry R.P., Diller L. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide vs topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2010;28(24):3808–15. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5016.
12. DuBois S.G., Matthay K.K. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. Nucl Med Biol 2008;35 Suppl 1:S35–48. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2008.05.002.
13. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.

14. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Basta N.O., Halliday G.C., Makin G., Birch J., Feltbower R., Bown N., Elliott M., Moreno L., Barone G., Pearson A.D., James P.W., Tweddle D.A., McNally R.J. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1048–57. doi: 10.1038/bjc.2016.302.
16. Murphy J.M., Lim I.I., Farber B.A., Heaton T.E., Basu E.M., Roberts S.S., Modak S., Kushner B.H., LaQuaglia M.P. Salvage rates after progression of high-risk neuroblastoma with a soft tissue mass. *J Pediatr Surg* 2016;51(2):285–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.075.
17. Garaventa A., Parodi S., De Bernardi B., Dau D., Manzitti C., Conte M., Casale F., Viscardi E., Bianchi M., D'Angelo P., Zanazzo G.A., Luksch R., Favre C., Tamburini A., Haupt R. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2835–42. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.010.
18. Fox E., Mossé Y.P., Meany H.M., Gurney J.G., Khanna G., Jackson H.A., Gordon G., Shusterman S., Park J.R., Cohn S.L., Adamson P.C., London W.B., Maris J.M., Balis F.M. Time to disease progression in children with relapsed or refractory neuroblastoma treated with ABT-751: a report from the Children's Oncology Group (ANBL0621). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):990–6. doi: 10.1002/pbc.24900.
19. London W.B., Castel V., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., Berthold F., Nakagawara A., Ladenstein R.L., Iehara T., Matthay K.K. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3286–92. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
20. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., Diccianni M.B., Sondel P.M., Bender J.G., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
21. Mueller I., Ehlert K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., Brock P., Garaventa A., Valteau-Couanet D., Janzek E., Hosten N., Zinke A., Barthlen W., Varol E., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD₂ antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018;10(1):55–61. doi: 10.1080/19420862.2017.1402997.
22. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltchik H.M., Ebinger M., Schwarze C.P., Holzer U., Lode H.N., Albert M.H., Gruhn B., Urban C., Dykes J.H., Teuffel O., Schumm M., Handgretinger R., Lang P. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5):1005–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.
23. Kang M.H., Reynolds C.P., Maris J.M., Gorlick R., Kolb E.A., Lock R., Carol H., Keir S.T., Wu J., Lyalin D., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Smith M.A. Initial testing (stage 1) of the investigational mTOR kinase inhibitor MLN0128 by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1486–9. doi: 10.1002/pbc.24989.
24. Kiessling M.K., Curioni-Fontecedro A., Samaras P., Lang S., Scharl M., Aguzzi A., Oldrige D.A., Maris J.M., Rogler G. Targeting the mTOR Complex by Everolimus in NRAS Mutant Neuroblastoma. *PLoS One* 2016;11(1):e0147682. doi: 10.1371/journal.pone.0147682.
25. Wagner L.M., Adams V.R. Targeting the PD-1 pathway in pediatric solid tumors and brain tumors. *OncoTargets Ther* 2017;10:2097–2106. doi: 10.2147/OTT.S124008.
26. Pierini S., Perales-Linares R., Uribe-Herranz M., Pol J.G., Zitvogel L., Kroemer G., Facciabene A., Galluzzi L. Trial watch: DNA-based vaccines for oncological indications. *Oncoimmunology* 2017;6(12):e1398878. doi: 10.1080/2162402X.2017.1398878.
27. Heczey A., Louis C.U., Savoldo B., Dakhova O., Durett A., Grilley B., Liu H., Wu M.F., Mei Z., Gee A., Mehta B., Zhang H., Mahmood N., Tashiro H., Heslop H.E., Dotti G., Rooney C.M., Brenner M.K. CAR T Cells Administered in Combination with Lymphodepletion and PD-1 Inhibition to Patients with Neuroblastoma. *Mol Ther* 2017;25(9):2214–24. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.05.012.

Статья поступила в редакцию: 07.10.2019. Принята в печать: 01.12.2019.

Article was received by the editorial staff: 07.10.2019. Accepted for publication: 01.12.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.