

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, Д.А. Звягинцева, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, Е.В. Бабенко, П.С. Куга, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, Е.В. Морозова, 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 им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Первичная резистентность к терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска выявляется в 20% случаев и у более 50% детей, завершивших программу лечения, в дальнейшем развивается рецидив. Единого подхода к лечению этих пациентов не существует, а прогноз исхода заболевания крайне неблагоприятен. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 78 пациентов с первично-резистентной формой ($n = 33$) или рецидивом ($n = 45$) НБ, получавших лечение в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Медиана возраста составила 5 (1–20) лет. В 20 случаях проводили терапию 2-й линии на основе топотекана ($n = 10$) либо иринотекана ($n = 10$), а у 58 пациентов – комбинированную химио- и таргетную терапию (схема RIST: гирамусин, иринотекан, сиролиму, темозоломид; рапамицин, иринотекан, сиролиму, темозоломид). Девятнадцати пациентам с первично-резистентным течением ($n = 4$) или системным рецидивом заболевания ($n = 15$) в дальнейшем была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК). Во всех случаях применялись флударабин-содержащие немиелоаблативные режимы кондиционирования. В 10 случаях трансплантат модифицировали методом иммуномагнитной селекции (ИМС), а в 9 случаях в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦф). В дальнейшем 16 из 19 пациентов получили терапию после гапло-ТГСК. Клинический эффект зафиксирован у 79% пациентов. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) в группе терапии 2-й линии составила 2,5 (1–11) мес, а в группе RIST – 8 (1–76) мес. Полный и хороший частичный ответы в группах реципиентов терапии 2-й линии и RIST были зафиксированы в 5% и 15%, 14% и 31% случаев соответственно. Токсичность терапии была сравнимой в обеих группах. В группе реципиентов гапло-ТГСК медиана БСВ составила 15 мес, а 2-летние ОВ и БСВ – 44% и 21% соответственно. В настоящий момент живы 7 (37%) из 19 пациентов, а ответ сохраняется у 4 (21%) из 19. Все пациенты с длительным ответом получали посттрансплантационную терапию. Достоверных различий в медиане БСВ в зависимости от используемого режима профилактики РТПХ (ИМС против ПТЦф) и совместимости по KIR-системе в паре донор–реципиент выявлено не было. Комбинированная химио- и таргетная терапия (схема RIST) обладает благоприятным профилем токсичности и эффективности, в том числе у пациентов, не ответивших на предыдущие линии терапии. Гапло-ТГСК с посттрансплантационной терапией позволяет добиться длительного ответа у 20% пациентов.

Ключевые слова: нейробластома, резистентность/рецидив, химиотерапия, таргетная терапия, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Казанцев И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 129–140.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

© 2020 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Казанцев Илья Викторович, врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей №2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12
E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

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

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

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Correspondence:

Ilya V. Kazantsev, Pediatric Oncologist
2nd Pediatric Transplant Department
at R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation,
Assistant for Hematology, Transfusiology
and Transplantation Chair of I.P. Pavlov
First Saint-Petersburg State Medical
University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, St. Petersburg,
Rentgen st., 12
E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

About 20% of initially high-risk patients with neuroblastoma (NB) develop primary resistant to chemotherapy and more than 50% of them subsequently have a relapse. There is currently no uniform approach to therapy in this group and long-term outcomes are dismal. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. A total of 78 patients with a median age of 5 (1–20) years with primary resistant ($n = 33$) or ($n = 45$) relapsed NB receiving treatment in R.M. Gorbacheva Memorial Center were included in this study. In 20 cases the 2nd-line therapy including topotecan ($n = 10$) or irinotecan ($n = 10$) was used, 58 patients received combined chemo- and targeted therapy (RIST regimen: rapamycin, irinotecan, sirolimus, temozolomide). Nineteen patients with primary resistant disease ($n = 4$) or systemic relapse ($n = 15$) subsequently underwent an allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor (haplo-HSCT). In all cases fludarabin-based reduced intensity conditioning (RIC) regimens were used. Ten patients received modified graft (immunomagnetic selection or depletion), in 9 unmodified graft with subsequent post-transplant cyclophosphamide (PTCM) was used. Also, 16 of 19 haplo-HSCT recipients had post-transplant therapy. The clinical effect was seen in 79% of patients. The median event-free survival (EFS) in 2nd-line therapy and RIST recipients was 2.5 (1–11) and 8 (1–76) months, accordingly. The complete or good partial response in 2nd-line therapy or RIST recipients was seen in 5% and 15%, 14% and 31% of cases accordingly. The therapy toxicity was comparable in both groups. The median EFS for haplo-HSCT recipients was 15 months with 2-year OS and EFS in this group bring 44% and 21% accordingly. Seven of 19 (37%) patients are currently alive and 4 (21%) of 19 maintain response. All long-term responders have history of post-transplant therapy. There was no statistically significant difference based on graft-versus-host disease prophylaxis used (graft modification or PTCM) or KIR compatibility. Combined chemo- and targeted therapy (RIST) is characterized by acceptable toxicity and effective even in some previously resistant cases. In 20% of responders a long-term effect may be achieved by subsequent haplo-HSCT and post-transplant therapy.

Key words: neuroblastoma, resistance/relapse, chemotherapy, targeted therapy, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

Kazantsev I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 129–140.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

Нейробластома (НБ) – самая частая солидная опухоль у детей первого года жизни, но в структуре злокачественных новообразований детского возраста она занимает 5-е место (7–8% от общего числа случаев) [1, 2]. Тем не менее у детей именно с НБ связано до 10% смертей от онкологических заболеваний [3]. Учитывая биологическую гетерогенность НБ, подходы к терапии и ее эффективность в значительной степени отличаются в зависимости от группы риска, к которой относится пациент. В группе низкого и среднего риска первичная резистентность и рецидив развиваются менее чем у 10% пациентов [2] и даже в этом случае шансы на повторное достижение ответа на терапию достаточно велики [4]. При наличии неблагоприятных прогностических факторов, которые выявляются у 40–50% больных, первичную резистентность к терапии развивают 10–20% [2, 5], а рецидив регистрируется более чем у 50% пациентов, завершивших лечебную программу [2, 6, 7].

Длительное время пациенты с первично-резистентным течением и рецидивом НБ считались неизлечимыми [8]. Большинство случаев первичной резистентности и рецидивов развиваются у пациентов, которые исходно относились к группе высокого риска. По данным ретроспективного анализа материалов национальных и международных регистров, долгосрочная выживаемость в этой подгруппе

варьирует от 2 до 8% [9–11]. До сих пор не выработано единой тактики лечения. Несмотря на достаточно высокую частоту объективных ответов на используемые схемы терапии 2-й линии, долгосрочный прогноз остается крайне неблагоприятным. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) крайне низка: 6–8 мес, по данным различных исследований [12, 13]. Дальнейшее лечение зависит от выбранной тактики терапии. Подход к неизлечимому пациенту подразумевает обеспечение максимального качества жизни в течение наиболее длительного срока. Из существующих схем лечения такому подходу наиболее соответствует использование метронной терапии [14]. Потенциально излечивающие схемы терапии в большинстве случаев не основаны на дозоинтенсивности, так как большинство пациентов с рецидивом уже ранее получали высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В качестве альтернативы высокодозной консолидации можно рассматривать добавление к схемам терапии таргетных препаратов [15] либо использование одной из форм иммунотерапии, в том числе в форме аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) [16], которая может в дальнейшем стать «платформой» для иммунотерапии [17]. Несмотря на значительную сложность данного подхода и ассоци-

ированные с ним риски, потенциально это способно привести к излечению значительной части «неизлечимых» пациентов [18].

Цель данного исследования: выполнить ретроспективный анализ десятилетнего опыта лечения пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. С сентября 2009 г. по май 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведена терапия 78 пациентов с первично-резистентной формой ($n = 33$), первым ($n = 34$) или вторым и более ($n = 11$) локальным ($n = 20$) или системным ($n = 25$) рецидивом НБ. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии составила 5 (1–20) лет. У большинства пациентов на момент начала терапии отмечалось прогрессирование заболевания (50/78, 64%), у остальных больных имели место стабилизация либо частичный ответ на фоне предшествующей терапии. Учитывая системный характер поражения и отсутствие возможности адекватного локального контроля, пациентам проводили терапию 2-й линии ($n = 20$) либо комбинированную химио- и таргетную терапию по схеме RIST (гарамутин, иринотекан, сиролиму, темозоломид; рапамидин, иринотекан, сиролиму, темозоломид) ($n = 58$). Значительная часть пациентов из группы комбинированной химио- и таргетной терапии (40/58, 69%) ранее уже получали один из ингибиторов топо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио- и таргетную терапию

Table 1

Comparative analysis of patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

Характеристика пациентов Patient characteristics	Терапия 2-й линии 2 nd -line treatment	RIST
Число пациентов, n Number of patients, n	20	58
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years	5 (1–12)	5 (1–20)
Амплификация <i>MYCN</i> , n (%) <i>MYCN</i> amplification, n (%)	7 (35)	18 (31)
Поражение костей, n (%) Bone involvement, n (%)	13 (72)	41 (71)
Поражение костного мозга, n (%) Bone marrow involvement, n (%)	15 (62)	38 (66)
Показания к терапии, n (%): Indications for treatment, n (%):		
резистентность resistant disease	11 (55)	22 (38)
рецидив: relapse:	9 (45)	36 (62)
• первый (ранний/поздний) first (early/late)	6 (30)/1 (5)	24 (41)/2 (3)
• второй и более second or further	2 (10)	10 (15)
• локальный local	5 (25)	15 (22)
• системный systemic	4 (20)	21 (31)
Ранняя ауто-ТГСК, n (%) Early autologous hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	8 (40)	25 (37)
Статус на момент начала терапии, n (%): Patient status at the initiation of treatment, n (%):		
• частичная ремиссия partial remission	1 (5)	6 (10)
• стабилизация stable disease	5 (25)	16 (28)
• прогрессирование progressive disease	14 (70)	36 (62)

Таблица 2

Характеристика использованных режимов терапии

Table 2

Characteristics of applied treatment regimens

Препарат Medication	Способ введения Route of administration	Суточная доза Daily dose	Суммарная доза Total dose	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Топотекан Topotecan	Внутривенно Intravenously	0,75 мг/м ²	3,75 мг/м ²	6 (8)
Циклофосфан Cyclophosphan		250 мг/м ²	1250 мг/м ²	
№8 Топотекан Topotecan	Внутривенно Intravenously	0,75 мг/м ²	5,25 мг/м ²	4 (5)
Циклофосфан Cyclophosphan		250 мг/м ²	1750 мг/м ²	
Этопозид Etoposide		100 мг/м ²	300 мг/м ²	
Иринотекан Irinotecan	Внутривенно Intravenously	50 мг/м ²	250 мг/м ²	10 (13)
Темозоломид Temozolomide		<i>per os</i> 150 мг/м ²	750 мг/м ²	
RIST Иринотекан Irinotecan	Внутривенно Intravenously	50 мг/м ²	250 мг/м ²	58 (74)
Темозоломид Temozolomide		<i>per os</i> 150 мг/м ²	750 мг/м ²	
Сиролиму Sirolimus		<i>per os</i> 1 мг/м ²	6 мг/м ²	
Дазатиниб Dasatinib		<i>per os</i> 2 мг/кг	10 мг/кг	

изомеразы I типа. В оставшихся случаях схема RIST применялась у пациентов с первично-резистентными формами заболевания ($n = 10$) либо при развитии рецидива без предшествующей терапии 2-й линии ($n = 8$). Сравнительные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

В качестве 2-й линии терапии использовали режимы на основе топотекана ($n = 10$) либо иринокана ($n = 10$). Режим комбинированной химио- и таргетной терапии RIST ($n = 58$) включал в себя кроме иринокана и темозоломида сиролimus и дазатиниб. Сравнительные характеристики использованных режимов терапии приводятся в *таблице 2*.

Плановый промежуток между курсами химиотерапии составлял 14 дней для режимов на основе топотекана и иринокана. Для режима RIST промежуток между химиотерапевтическими элементами составлял 21 день. Критериями начала следующего курса было отсутствие значимой органной и гематологической токсичности (лейкоциты более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилы более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ без стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемоглобин более 80 г/л и тромбоциты более $25 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней без гемотрансфузий). При применении режима RIST плановый промежуток между курсами химиотерапии увеличивался с 4-го месяца до 28 дней (фаза 2), а с 8-го месяца – до 36 дней (фаза 3). При увеличении промежутка между курсами добавлялись дополнительные блоки таргетной терапии сиролimusом и дазатинибом (Д+1–5, +8–12 в фазе 2; Д+1–5, +1–8, +15–19 в фазе 3).

Ответ на терапию оценивали после каждых 3 курсов по данным компьютерной томографии (КТ), согласно критериям RECIST, дополнительно оценивали состояние костного мозга. У пациентов с метастатическим MIBG-позитивной опухолью после 4-го и 8-го курсов терапии проводили скintiграфию с I-MIBG. В случае достижения ответа по данным скintiграфии с I-MIBG и сохранения MIBG-негативных объемных образований рассматривалась техническая возможность хирургического лечения или дистанционной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 24–36 Гр. Пациенты группы RIST, достигшие полного или хорошего частичного ответа по данным КТ/скintiграфии с I-MIBG, рассматривались в качестве кандидатов на консолидирующую терапию.

Девятнадцати больным в качестве консолидации была выполнена гаплогенотипизация. В данной группе были пациенты с первично-резистентным течением ($n = 4$) либо системным рецидивом заболевания ($n = 15$) с поражением костного мозга ($n = 10$) и/или множественными очагами поражения костей ($n = 8$). На момент гаплогенотипизации у 9 пациентов зафиксирован

полный, у 7 – частичный ответ, в 3 случаях удалось достигнуть стабилизации заболевания. При наличии 2 гаплогенотипизированных доноров (родственники первого порядка) и более предпочтение отдавалось донору с KIR-несовместимостью в направлении «трансплантат против хозяина» ($n = 8$, 42%). Для оценки совместимости по KIR-антигенам использовали онлайн-программу IPD KIR Calculator (Release 2.0.0; июнь 2018 г.). В случае полного или хорошего частичного ответа на момент гаплогенотипизации использовали режим Flu-Mel (флударабин $150 \text{ мг}/\text{м}^2$, мелфалан $140 \text{ мг}/\text{м}^2$). При сохранении I-MIBG-позитивной остаточной опухоли и/или поражении костного мозга при рецидиве в анамнезе использовали режим Bu-Fly (флударабин $150 \text{ мг}/\text{м}^2$, бусульфан $12 \text{ мг}/\text{кг}$). В ряде случаев трансплантат подвергался позитивной ($\text{CD}34^+$, $n = 1$) либо негативной ($\text{CD}3^-\text{19}^-$, $n = 7$; $\text{TCR}\alpha\beta$, $n = 2$) иммуномагнитной селекции (ИМС) с помощью аппарата CliniMACS (Miltenyi Biotec). В остальных случаях ($n = 9$) использовали профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦф). Все пациенты получали базисную иммуносупрессивную терапию на основе циклоспорина А ($n = 6$) либо такролимуса ($n = 13$) с Д–1 в группе ИМС и с Д+5 в группе ПТЦф. Дополнительно в режим профилактики РТПХ входили микофенолата мофетил ($n = 5$), сиролimus ($n = 9$) или их комбинация ($n = 5$). После гаплогенотипизации у большинства (16/19) пациентов использовали дополнительные методы терапии в связи с выявлением отрицательной динамики со стороны основного заболевания ($n = 9$) либо в превентивном порядке ($n = 7$). Применялись меры локального контроля ($n = 5$), терапия по схеме RIST ($n = 5$), таргетная терапия (дазатиниб, $n = 2$; кризотиниб, $n = 1$), иммуноадаптивная терапия (инфузии лимфоцитов донора, $n = 2$; инфузии донорских NK-клеток с экспансией *in vivo*, $n = 3$), иммунотерапия (антитела к GD2, $n = 1$; ингибиторы иммунных контрольных точек, $n = 3$).

При обработке результатов использовали стандартные пакеты статистических программ Statistica 10.0, GraphPad Prism 6.01. Анализ выживаемости осуществляли методом Каплана–Мейера, при определении статистической достоверности различий использовали тест log-rank. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз пациентов с первичной резистентностью и рецидивом заболевания, а также различия в тактике консолидации ремиссии в исследуемых группах, в качестве основного критерия эффективности использовали оценку медианы БСВ с момента начала терапии до смерти пациента или выявления рецидива/прогрессирования заболевания. Кроме того, для анализа сравнительного влияния на БСВ отдельных клинических и биологиче-

Таблица 3

БСВ и ответ на лечение у пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио- и таргетную терапию

Table 3

Event-free survival (EFS) and response to treatment in patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

Режим терапии Treatment regimen	Медиана БСВ, мес Median EFS, months	Клинический эффект, % Clinical effect, %	Полный ответ, % Complete response, %	Частичный ответ, % Partial response, %	Стабилизация, % Stable disease, %
2-я линия 2 nd -line treatment	2,5 (1–11)	60	5	15	40
RIST	8 (1–76)	85	14	31	40

Рисунок 1

БСВ (А) и ОВ (Б) пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио-и таргетную терапию

Figure 1

EFS (A) and overall survival (OS) (B) in patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

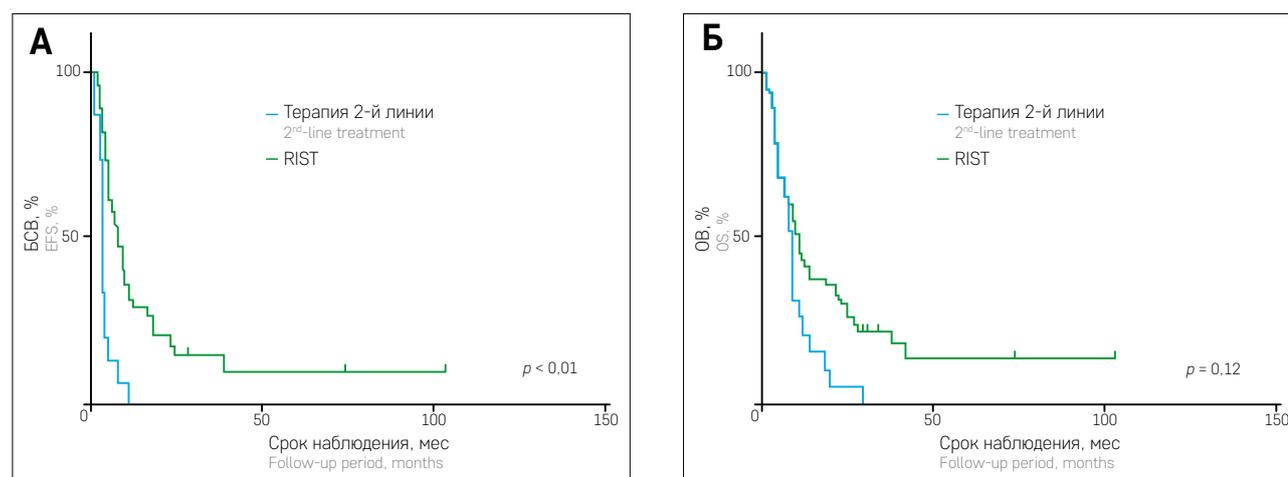
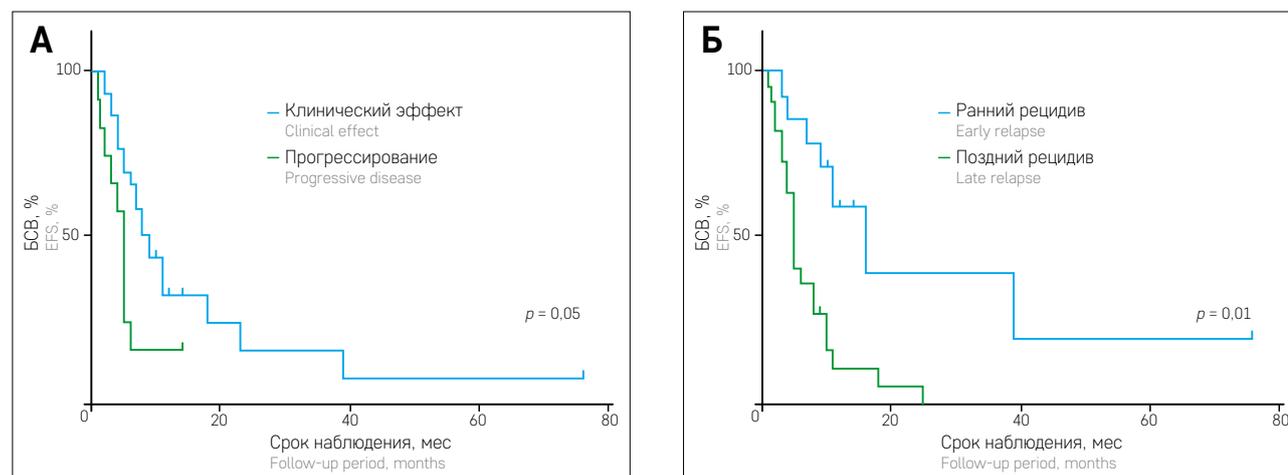


Рисунок 2

БСВ в группе RIST в зависимости от ответа на терапию 2-й линии и сроков развития предшествующего рецидива

Figure 2

EFS in the RIST arm according to the type of response to 2nd-line treatment and time of previous relapse



ческих факторов выполнен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса. Оценку токсичности терапии производили с помощью стандартных международных критериев CTCAE Version 5.0 (27 ноября 2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей группе клинический эффект (ответ либо стабилизация заболевания) был зафиксирован у 79%

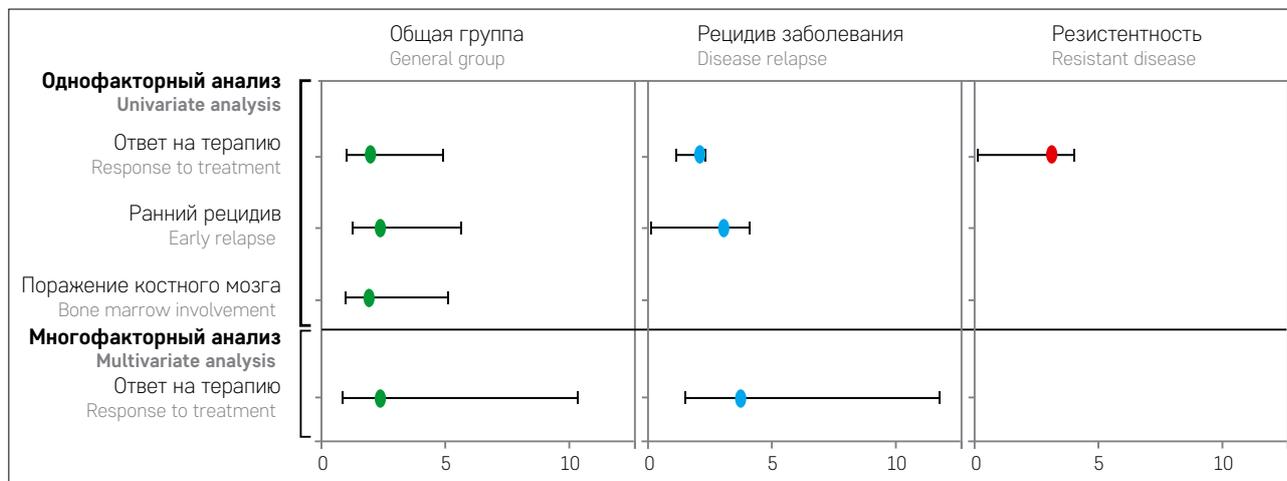
пациентов. Медиана БСВ в группе терапии 2-й линии составила 2,5 (1–11) мес. Клинический эффект в этой группе наблюдался у 12/20 (60%) пациентов. Медиана БСВ в группе пациентов RIST составила 8 (1–76) мес, клинический эффект достигнут в 49/58 (85%) случаев. Кроме того, в этой группе чаще наблюдались полный (8/58, 14%) и хороший частичный (18/58, 31%) ответы на терапию. В группе терапии 2-й линии полный ответ был выявлен у 1 (5%), а частичный – у 3 (15%) пациентов.

Рисунок 3

Факторы риска, влияющие на вероятность прогрессирования в общей группе пациентов, получивших терапию по схеме RIST, а также в подгруппах больных с первичной резистентностью и рецидивом заболевания

Figure 3

Risk factors influencing the likelihood of progression in the general group of patients who received therapy according to the RIST regimen and in the subgroups of patients with primary resistant disease and relapsed patients



Данные о частоте и глубине ответов приведены в таблице 3.

При сравнении БСВ (рисунок 1А) и общей выживаемости (ОВ) (рисунок 1Б) пациентов, получавших терапию 2-й линии и RIST, выявлены статистически достоверные различия в БСВ, но не в ОВ.

Длительность ответа на терапию по схеме RIST в наибольшей степени зависела от статуса пациента на момент начала лечения. При прогрессировании на фоне предшествующих линий терапии медиана БСВ составила 4 (1–14) мес. В том случае, когда на фоне предшествующей терапии была достигнута, по крайней мере, стабилизация, медиана БСВ составила 8 (3–76) мес ($p = 0,05$) (рисунок 2А). Кроме того, в группе пациентов с рецидивом длительность ответа в значительной степени зависела от срока рецидива: 10 (3–76) мес у пациентов с поздним и 5 (1–25) мес у пациентов с ранним ($p < 0,01$) рецидивом (рисунок 2Б).

При однофакторном анализе причин, влияющих на выживаемость пациентов, получивших терапию по схеме RIST, методом регрессии Кокса факторами, оказывающими статистически достоверное влияние на прогноз, стали достижение клинического эффекта на фоне предыдущих линий терапии (отношение рисков (ОР) = 2,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,059–3,927; $p = 0,03$), выявление поражения костного мозга (ОР = 1,99; 95% ДИ: 0,967–4,107; $p = 0,05$) и развитие рецидива в течение 1 года после завершения терапии (ОР = 2,42; 95% ДИ: 1,296–4,573; $p < 0,01$). Для группы пациентов с рецидивом заболевания статистически значимыми факторами были срок развития рецидива (ОР = 3,14; 95% ДИ: 0,098–1,045; $p = 0,02$) и достижение клинического эффекта на фоне предшествующих линий терапии (ОР = 2,21; 95% ДИ: 0,062–2,731; $p = 0,02$). Второй из этих факторов был прогностически значимым и в группе

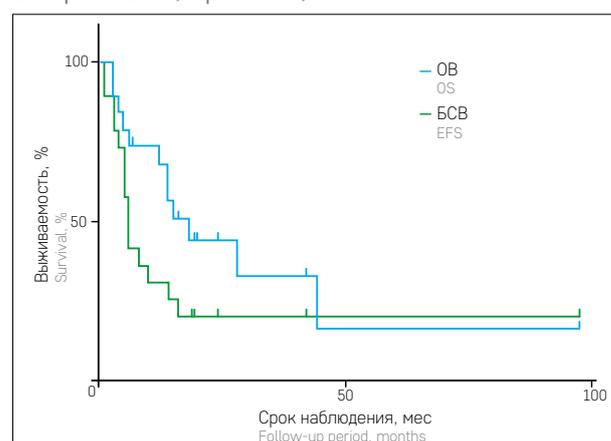
пациентов с первично-резистентными формами заболевания (ОР = 3,23; 95% ДИ: 0,028–1,146; $p = 0,03$). При многофакторном анализе в общей группе сохраняет статистическую достоверность клинический ответ на предыдущие линии терапии (ОР = 2,36; 95% ДИ: 0,853–8,838; $p = 0,05$). Тот же признак оказывает влияние в группе пациентов с рецидивом (ОР = 3,76; 95% ДИ: 1,499–9,460; $p < 0,01$) (рисунок 3).

Используемые схемы терапии характеризовались приемлемой токсичностью. У пациентов, получивших 2-ю линию терапии, основной была гематологическая токсичность. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения III степени зафиксированы у 7 (35%) из 20 пациентов. В группе RIST гематологическая токсичность III степени развивалась реже (11/58, 19% пациентов), а на 2-м месте по частоте была диарея III–IV степени (5/58, 9% пациентов).

В группе реципиентов гапло-ТГСК медиана БСВ составила 15 мес, а двухлетние ОВ и БСВ – 44% и

Рисунок 4
ОВ и БСВ пациентов после гапло-ТГСК

Figure 4
OS and EFS after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT)



21% соответственно (рисунок 4). В настоящий момент живы 7 из 19 пациентов, ответ сохраняется у 4. Следует отметить, что у 3 пациентов с первично-резистентными формами заболевания, находившихся на момент выполнения гапло-ТГСК в стабилизации ($n = 1$) или частичном ответе на предшествующую терапию ($n = 2$), наблюдался длительный ответ (16, 42 и 97 мес). Все пациенты с рецидивом заболевания, у которых не отмечалось полного ответа по данным сцинтиграфии с I-MIBG либо сохранялось остаточное поражение костного мозга, умерли в результате прогрессирования заболевания. У 13 из 14 пациентов с локальным ($n = 1$) или системным ($n = 13$) рецидивом возврат заболевания развился в течение 1 года после гапло-ТГСК. В 11 из 14 случаев системный рецидив развился в течение первых 6 мес. Только в 1 случае наблюдался поздний рецидив, что, вероятно, связано с превентивной иммуноадаптивной терапией. Достоверных различий в медиане БСВ в зависимости от используемого режима профилактики РТПХ (ИМС против ПТЦф) и совместимости по KIR-системе в паре донор–реципиент выявлено не было.

Медиана сроков приживления в группе ИМС составила 17 (8–23) дней, а в группе ПТЦф – 23 (14–40) дня. Процедура гапло-ТГСК характеризовалась приемлемой токсичностью. Острая РТПХ III–IV степени зафиксирована у 4 (21%) из 19 пациентов, токсические осложнения III–IV степени – у 3 (16%) из 19. Во всех случаях, кроме одного, осложнения поддавались лечению. В 11 из 12 случаев смерть пациентов была связана с прогрессированием основного заболевания, и только в 1 случае причиной смерти стали инфекционные осложнения, развившиеся на фоне первичного неприживления трансплантата. В группе ИМС острая РТПХ III–IV степени развивалась чаще ($n = 4$), чем в группе ПТЦф ($n = 0$). В последней у 3 пациентов развился геморрагический цистит III степени (данных осложнений не отмечено в группе ИМС).

У всех пациентов с длительным ответом, кроме одного, после гапло-ТГСК проводилась дополнительная терапия. Также дополнительные методы лечения применялись у пациентов с рецидивом или прогрессированием заболевания после гапло-ТГСК. У 5 пациентов с рецидивом повторно использована терапия по схеме RIST. При этом кратковременный (длительностью 4–12 мес) ответ отмечался в 4 из 5 случаев, а терапия характеризовалась приемлемой токсичностью даже у реципиентов гапло-ТГСК. Ответов на таргетную терапию не отмечалось. Инфузии лимфоцитов донора у 2 пациентов с рецидивом после гапло-ТГСК не позволили достичь контроля заболевания и были ассоциированы с развитием острой РТПХ. На фоне иммуноадаптивной

терапии с введением донорских NK-клеток и последующей экспансией *in vivo* в 2 из 3 случаев удалось достичь длительной стабилизации заболевания. Другие методы посттрансплантационной иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек, антитела к GD2) позволили достичь ответа длительностью от 3 до 36 мес у 3 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на сохранение положительных тенденций и постепенное улучшение результатов лечения детей с НБ [2, 3], проблема первичной резистентности и рецидивов заболевания остается нерешенной. В рамках описанных крупных когорт GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) [2] и COG (Children Oncology Group) [5] 10–20% пациентов группы высокого риска не отвечают на индукционную терапию. Кроме того, наш собственный опыт выполнения ауто-ТГСК свидетельствует о том, что ответ на терапию (в том числе ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG) входит в число наиболее значимых прогностических критериев у пациентов группы высокого риска [7]. Прогноз у пациентов с рецидивом в значительной степени зависит от исходных факторов риска и объема поражения при рецидиве [4]. Тем не менее анализ результатов лечения 8800 пациентов, включенных в регистр INRG (International Neuroblastoma Risk Group), свидетельствует о том, что большинство пациентов с рецидивом исходно относились к группе высокого риска [10]. При долгосрочной ОВ в общей когорте пациентов с рецидивом в 20% в подгруппе с исходно неблагоприятными факторами риска ОВ не превышала 8%, а при выявлении амплификации *MYCN* – 4%. Большинство этих пациентов развили рецидив в сроки от 6 до 18 мес с момента завершения терапии. По данным национальных регистров, долгосрочная выживаемость у пациентов с системным рецидивом не превышает 2–3% [9, 11]. В описанную нами группу включали пациентов, не ответивших на одну или несколько линий терапии либо развивших системный рецидив заболевания, т. е. пациентов с максимально неблагоприятным прогнозом.

В настоящий момент единой тактики лечения пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ не существует. В большинстве случаев системный характер заболевания и/или особенности локализации опухоли делают необходимым проведение системной терапии. Большинство используемых режимов терапии 2-й линии основаны на применении ингибиторов топоизомеразы I типа, часто в комбинации с алкилирующими препаратами, в том числе темозоломидом [19, 20]. Данных о сравнительной эффективности и токсичности различных

режимов крайне мало, а в различных когортах пациентов число ответов может варьировать от 5 до 70% [21]. В рамках предложенной нами выборки использовались как режимы на основе топотекана, так и режимы, включающие в себя иринотекан. Тем не менее следует отметить, что в последние годы чаще используется режим, сочетающий иринотекан и темозоломид в связи с его относительно благоприятным профилем токсичности [20]. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, при оценке эффективности лечения основным критерием обычно служит медиана БСВ [12]. В рамках метаанализа исследований II фазы групп ITCC/SIOPEN (Innovative Therapies for Children with Cancer/SIOP European Neuroblastoma Research Network), оценивающих эффективность нескольких режимов химиотерапии 2-й линии, медиана БСВ у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом заболевания составила $6,4 \pm 1,0$ мес [13]. Для пациентов с первично-резистентным течением заболевания была характерна большая длительность ответа ($12,5 \pm 6,8$ мес), чем для пациентов с рецидивом заболевания ($5,7 \pm 1,0$ мес). В нашей группе пациентов, получавших терапию 2-й линии, результаты оказались хуже (медиана БСВ – 2,5 мес), что может быть связано с небольшим размером и гетерогенностью исследованной когорты. Метаанализ исследований I и II фазы группы COG также не позволяет говорить о наличии потенциально эффективных методов лечения. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у пациентов, в качестве критерия эффективности терапии использована медиана времени до прогрессирования. При этом 4-летняя БСВ в рамках общей когорты пациентов с первичной резистентностью и рецидивом составила 6%, ОВ – 15%, а медиана времени до прогрессирования – 58 дней [12].

Учитывая тот факт, что пациенты, получающие терапию, ранее не ответили на полихимиотерапию 1-й линии либо у них развился рецидив после предшествующей комплексной терапии, включающей в себя высокодозную полихимиотерапию с ауто-ТГСК, определенный интерес представляют подходы, не основанные на дозоинтенсивности, в частности использование таргетной терапии. В уже упомянутый метаанализ результатов группы COG [12] был включен ряд исследований, направленных на определение эффективности таргетных препаратов. Тем не менее с учетом ранней фазы исследований большая часть препаратов применялась в режиме монотерапии и не продемонстрировала существенной эффективности. Вероятно, больший интерес представляют схемы, объединяющие химио- и таргетную терапию. В нашем случае использован режим RIST, включающий в себя иринотекан, темозоломид, дазатиниб и сиролimus. Потенциальная эффективность дазатиниба связана с его способностью ингибировать сигнальные пути

EGFR и c-Kit [22], активация которых характерна для пациентов с распространенными стадиями НБ и часто ассоциирована с амплификацией *MYCN* [23]. Кроме того, вероятно, играет роль его способность ингибировать сигнальный путь Scr, который представляет собой привлекательную мишень у пациентов с более агрессивным течением заболевания [24]. Ингибиторы mTOR также способны ингибировать продукты экспрессии *MYCN* [25], а в отдельных доклинических исследованиях продемонстрирован их синергизм с ингибиторами c-Kit [26]. Кроме того, комбинация ингибиторов c-Kit и mTOR способна подавлять активность компонентов сигнальных путей AKT2 и MAPK, задействованных в формировании химиорезистентности [27]. Данный факт может объяснять эффективность лечения по схеме RIST в рамках исследованной когорты у ряда пациентов, не ответивших на предшествующие режимы терапии. Дазатиниб и сиролimus обладают приемлемым профилем токсичности у детей [28, 29], что позволяет использовать их в рамках схем комбинированной терапии. Потенциальной гематологической токсичности дазатиниба [22] можно избежать при использовании интермиттирующего режима приема [30]. В описанной нами когорте отмечается меньшая, чем у режимов 2-й линии, гематологическая токсичность режима RIST, что может быть связано с 2 факторами: сравнительно низкой гематологической токсичностью иринотекана по сравнению с топотеканом, который входил в ряд схем 2-й линии, и большим временным промежутком между химиотерапевтическими элементами схемы RIST. Наблюдаемая при использовании RIST диарея связана с использованием иринотекана. Она хорошо поддается контролю и не относится к жизнеугрожающим осложнениям. Эффективность схемы RIST ранее продемонстрирована в когорте из 21 пациента группы высокого риска с первичной резистентностью ($n = 8$) или рецидивом ($n = 13$) [15]. Клинический эффект наблюдался у 90% пациентов, при этом у 12 (57%) зафиксирован полный и у 3 (14%) – частичный ответ с медианой БСВ 20 мес. Кроме того, терапия характеризовалась приемлемой токсичностью. Меньшая эффективность RIST в описанной нами группе может объясняться преобладанием в ней пациентов с ранним химиорезистентным рецидивом. Тем не менее достигнутая медиана БСВ в 8 мес сопоставима с результатами терапии в исследованиях II фазы [13]. Описаны также отдельные клинические случаи, демонстрирующие эффективность RIST у пациентов с химиорезистентным рецидивом заболевания [31]. В анализируемой нами когорте в ряде случаев также удавалось добиться ответа при резистентности к предшествующим линиям терапии. Несмотря на то, что в рамках исследованной группы клиническая эффективность RIST

выше, чем у стандартных режимов терапии 2-й линии, окончательные выводы о сравнительной эффективности этих режимов сделать невозможно в связи с ретроспективным характером исследования. Ответ на этот вопрос можно получить после публикации результатов рандомизированного исследования SIOPEX (NCT01467986). Тем не менее, учитывая сопоставимую с другими режимами терапии токсичность RIST в исследованной группе, можно рассматривать эту схему как приемлемую альтернативу существующим режимам химиотерапии 2-й линии. К числу преимуществ режима RIST в рамках данного исследования можно также отнести большую медиану БСВ по сравнению со схемами терапии 2-й линии, что позволяет более эффективно планировать дальнейшие меры лечения. Тем не менее наши результаты не позволяют говорить о возможном излечении пациентов, получивших RIST, что определяет необходимость дальнейшей консолидации эффекта.

Выбор эффективного режима консолидации для пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ представляет собой отдельную проблему. Данные об эффективности ауто-ТГСК спорные в связи с малым числом и селекцией пациентов, получивших данный вид терапии [4], что делает ее преимущество перед низкодозной метронтальной терапией неочевидным [14]. Терапия высокими дозами ^{131}I -MIBG позволяет добиться эффекта у трети пациентов, но в большинстве случаев ответ относительно кратковременный [32], что тем не менее позволяет использовать этот метод в качестве одного из этапов лечения [16, 33]. Учитывая данные об эффективности специфических антител к GD2 у пациентов с рецидивом в режиме монотерапии [34] и в комбинации с химиотерапией [35], потенциальный интерес представляют другие методы иммунотерапии, в том числе аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. К числу преимуществ можно отнести также потенциальную возможность ее применения в качестве «платформы» для дальнейшего лечения. В связи с возможной ролью NK-клеток в формировании иммунного ответа против опухоли [36] большая часть трансплантаций выполнялась от гаплоидентичного донора. Первый опыт в рамках гапло-ТГСК с модификацией трансплантата продемонстрировал приемлемую токсичность и потенциальную эффективность подхода [37]. В дальнейшем в рамках 2 проспективных исследований I/II фазы в когорте из 26 пациентов с первичной резистентностью ($n = 5$) и системным ($n = 20$) либо локальным ($n = 1$) рецидивом при медиане наблюдения 8 лет были достигнуты 5-летние БСВ и ОВ в 19% и 23% соответственно [16]. Это сопоставимо с результатами, полученными в рамках описанной нами группы, в которой 2-летние БСВ и ОВ составили 21% и 44% соответ-

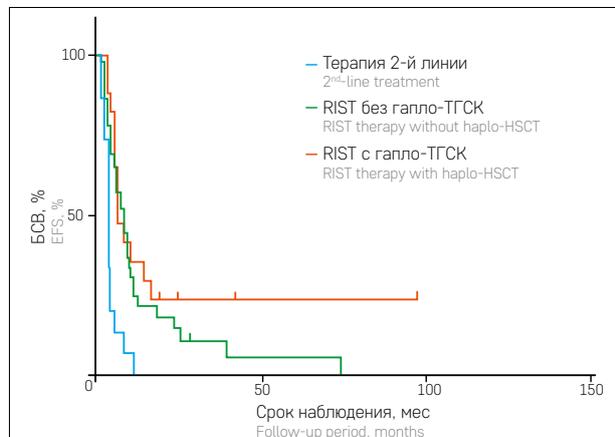
ственно. Учитывая то, что в ранее описанной когорте [16] только 2 из 20 рецидивов развились позднее, чем через 1 год после гапло-ТГСК, а в описанной нами группе в 11 из 14 случаев рецидив развился в течение первых 6 мес, дальнейшее существенное изменение значения БСВ маловероятно. Различия в значениях ОВ объясняются разницей в сроках наблюдения. Развитие локального рецидива после гапло-ТГСК с хорошим последующим ответом на терапию мы наблюдали только у 1 пациента. В остальных случаях при развитии системных рецидивов зафиксированы лишь временные ответы. В описанной T. Illhardt и соавт. когорте предшествующий ответ на терапию оказывал решающее влияние на эффективность гапло-ТГСК [16]. В описанной нами группе эта зависимость сохранялась для пациентов с рецидивом заболевания. У пациентов с первичной резистентностью в 2 случаях наблюдается длительный (42 и 97 мес) ответ. Описание одного из этих случаев уже было опубликовано ранее [38]. Отличительной особенностью описанной нами выборки стало применение режимов профилактики РТПХ на основе ПТЦф. В подавляющем большинстве описанных случаев при гапло-ТГСК у пациентов с НБ использовалась модификация трансплантата с помощью ИМС [16, 37, 39, 40] либо применение немодифицированного трансплантата без использования ПТЦф [33], что было связано с предполагаемой ролью KIR-несовместимых NK-клеток в развитии эффекта «трансплантат против опухоли». Опубликованы лишь единичные описания клинических случаев пациентов с НБ, которым проводилась трансплантация с использованием ПТЦф [41, 42]. Тем не менее в описанной нами когорте не было выявлено различий в выживаемости между группами ИМС и ПТЦф, а также в зависимости от совместимости по KIR-системе в паре донор-реципиент. Кроме того, режим с использованием ПТЦф характеризовался меньшей частотой тяжелых форм острой РТПХ, а различия в медиане сроков приживания были незначительными. Дополнительным аргументом в пользу возможности применения режимов на основе ПТЦф могут послужить результаты исследования T. Illhardt и соавт. [16], согласно которым не было выявлено различий в эффективности гапло-ТГСК в зависимости от совместимости по KIR и числу NK-клеток в трансплантате. Таким образом, гапло-ТГСК может выступать в качестве эффективной «терапии спасения» у ряда пациентов, достигших хорошего ответа на химиотерапию или комбинированную химио- и таргетную терапию. При отдельном сравнении групп пациентов, получивших терапию 2-й линии, RIST без дальнейшей консолидации или пациентов, ответивших на RIST и получивших в дальнейшем гапло-ТГСК, в нашей когорте видно преимущество последнего подхода (рисунки 5). Фактически,

Рисунок 5

БСВ пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ, получивших терапию 2-й линии, RIST и RIST с последующей гапло-ТГСК

Figure 5

EFS in patients with primary resistant disease and relapsed neuroblastoma who underwent 2nd-line treatment vs RIST therapy vs RIST therapy followed by haplo-HSCT



из всех рассмотренных подходов только данная тактика была потенциально куративной.

Учитывая сохранение высокого риска раннего рецидива при значительном числе ответов на гапло-ТГСК, остается открытым вопрос об оптимальной посттрансплантационной терапии. В рамках нашего исследования все пациенты, кроме одного, с длительным ответом на гапло-ТГСК получали дополнительную терапию. Существуют единичные свидетельства потенциальной эффективности инфузий лимфоцитов донора [39]. Тем не менее в описанной нами группе, как и в других крупных когортах [16], этот метод не продемонстрировал эффективности. Описаны единичные успешные случаи посттрансплантационной иммуноадаптивной терапии с использованием донорских НК-клеток после *in vivo* [36] и *ex vivo* [17] экспансии. Наш небольшой клинический опыт свидетельствует о том, что этот метод обладает ограниченной эффективностью. Кроме того, экспансия *ex vivo* технически сложна, а при экспансии *in vivo* результаты не всегда воспроизводимы, так как ее эффективность зависит от целого ряда факторов. Потенциально эффективным методом может стать использование специфических антител к GD2. Так, в рамках исследования I/II фазы в когорте из 56 пациентов с первым или вторым

системным рецидивом НБ, получивших после достижения полного или частичного ответа гапло-ТГСК с последующим введением антител к GD2 (6 циклов) в сочетании с интерлейкином-2, 3-летняя ОВ и БСВ составили 58% и 45% соответственно [18]. Терапия характеризовалась приемлемой токсичностью. В описанной нами выборке специфические антитела получил только 1 пациент, достигший впоследствии длительного ответа.

ВЫВОДЫ

Большинство используемых схем терапии у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ направлено на временный контроль заболевания. Сочетание химио- и таргетной терапии (схема RIST) обладает приемлемой токсичностью и приводит к более длительным ответам у большего числа пациентов. Наш опыт свидетельствует о том, что применение более интенсивного подхода, подразумевающего выполнение в качестве консолидации гапло-ТГСК позволяет добиться длительного ответа у 20% пациентов. Более интенсивное использование посттрансплантационной терапии способно улучшить результаты лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kazantsev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Yukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
Zvyagintseva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Golenkova M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8227-8257>
Babenco E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1959-9063>
Kuga P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9765-5673>
Shvetsov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>
Nikolaev I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Safonova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4536-1152>
Punanov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014; (1): 7–13.
2. Berthold F., Spix C., Katsch 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
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. Simon T., Berthold F., Borkhardt A., Kremens B., De Carolis B., Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (4): 578–83. DOI: 10.1002/psc.22693
5. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8925
6. 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
7. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. 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. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20
8. Cole K.A., Maris J.M. New Strategies in Refractory and Recurrent Neuroblastoma: Translational Opportunities to Impact Patient Outcome. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2423–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1409
9. Garaventa A., Parodi S., De Bernardi B., Dau D., Manzitti C., Conte M., et al. 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
10. London W.B., Castel V., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., et al. 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
11. Basta N.O., Halliday G.C., Makin G., Birch J., Feltbower R., Bown N., et al. Factors associated with recurrence and survival length follow in relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016; 115 (9): 1048–57. DOI: 10.1038/bjc.2016.302
12. London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., Van Ryn C., et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017; 123 (24): 4914–23. DOI: 10.1002/cncr.30934
13. Moreno L., Rubie H., Varo A., Le Deley M.C., Amoroso L., Chevance A., et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (1): 25–31. DOI: 10.1002/psc.26192
14. Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., et al. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34 (5): 308–19. DOI: 10.1080/08880018.2017.1373314
15. Corbacioglu S., Steinbach D., Lode H.N., Gruhn B., Fruehwald M., Broeckelman Meinolf Suttrop M., et al. The RIST design: a molecularly targeted multimodal approach for the treatment of patients with relapsed and refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 10017). DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10017
16. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H.M., Ebinger M., et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Bone Marrow Transplant* 2018; 24 (5): 1005–12. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805
17. Choi Y.B., Son M.H., Cho H.W., Ma Y., Lee J.W., Kang E.S., et al. Safety and immune cell kinetics after donor natural killer cell infusion following haploidentical stem cell transplantation in children with recurrent neuroblastoma. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0225998. DOI: 10.1371/journal.pone.0225998
18. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., et al. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019; 7 (2s): abstract A013. DOI: 10.1158/2326-6074.CRICIMTEA-TIAACR18-A013
19. Di Giannatale A., Dias-Gastellier N., Devos A., Mc Hugh K., Boubaker A., Courbon F., et al. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1): 170–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.012
20. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Steward C.F., Maris J.M., et al. 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
21. Herd F., Basta N.O., McNally R.J.Q., Tweedle D.A. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2019; 111: 50–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.032
22. Galanis A., Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2015; 100 (3): e77–9. DOI: 10.3324/haematol.2014.117028
23. Vitali R., Cesi V., Nicotra M.R., McDowell H.P., Donfrancesco A., Mannarino O., et al. c-Kit is preferentially expressed in MYCN-amplified neuroblastoma and its effect on cell proliferation is inhibited *in vitro* by STI-571. *Int J Cancer* 2003; 106 (2): 147–52. DOI: 10.1002/ijc.11187
24. Grasso S., Cangelosi D., Chapelle J., Alzona M., Centonze G., Lamolinara A., et al. The SRCIN1/p140Cap adaptor protein negatively regulates the aggressiveness of neuroblastoma. *Cell Death Differ* 2020; 27 (2): 790–807. DOI: 10.1038/s41418-019-0386-6
25. Johnsen J.I., Segerström L., Orrego A., Elfman L., Henriksson M., Kågedal B., et al. Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* 2008; 27 (20): 2910–22.
26. Corbacioglu S., Kilic M., Westhoff M.A., Reinhardt D., Fulda S., Debatin K.M. Newly-identified c-KIT receptor tyrosine kinase ITD in childhood AML induces ligand-independent growth and is responsive to a synergistic effect of imatinib and rapamycin. *Blood* 2006; 108 (10): 3504–13. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021691

27. Kim K.W., Kim J.Y., Qiao J., Clark R.A., Powers C.M., Correa H., et al. Dual-Targeting AKT2 and ERK in cancer stem-like cells in neuroblastoma. *Oncotarget* 2019; 10 (54): 5645–59. DOI: 10.18632/oncotarget.27210
28. Aplenc R., Blaney S.M., Strauss L.C., Balis F.M., Shusterman S., Ingle A.M., et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* 2011; 29 (7): 839–44. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7231
29. Bagatell R., Norris R., Ingle A.M., Ahern C., Voss S., Fox E., et al. Phase I trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (5): 833–9. DOI: 10.1002/pbc.24874
30. La Rosée P., Martiat P., Leitner A., Klag T., Müller M.C., Erben P., et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* 2013; 92 (10): 1345–50. DOI: 10.1007/s00277-013-1769-2
31. Indolfi P., Corbacioglu S., Perrotta S., Rossi F., Marte A., Pota E., et al. Targeted molecular therapy (modified RIST regimen) in relapsed high risk stage IV neuroblastoma: two cases report. *Theory Clin Pract Pediatr* 2018; 2 (1): 1–3. DOI: 10.25082 /TCCP.2018.01.002
32. Zhou M.J., Doral M.Y., DuBois S.G., Villablanca J.G., Yanik G.A., Matthay K.K. Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Eur J Cancer* 2015; 51 (16): 2465–72. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.023
33. Lee J.W., Kang E.S., Sung K.W., Yi E., Lee S.H., Yoo K.H., et al. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into killer immunoglobulin-like receptor/HLA-ligand mismatched haploidentical stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (6). DOI: 10.1002/pbc.26399
34. Mueller I., Ehlert K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., et al. 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
35. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., et al. Irinotecan, Temozolomide and Dinutuximab with GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; JCO2000203. DOI: 10.1200/JCO.20.00203. [Epub ahead of print]
36. Kanold J., Paillard C., Tchirkov A., Lang P., Kelly A., Halle P., et al. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (4): 739–42. DOI: 10.1002/pbc.24030
37. Lang P., Pfeiffer M., Müller I., Schumm M., Ebinger M., Koscielniak E., et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006; 218 (6): 321–6.
38. Толкунова П.С., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Козлов А.В., Морозова Е.В. и др. Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (1): 68–72. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-68-72
39. Toporski J., Garkavij M., Tennval J., Ora I., Gleisner K.S., Dykes J.H., et al. High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (9): 1077–85. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.007
40. Koh K.N., Im H.J., Kim H., Kim N., Choi E.S., Park C.J., et al. $\alpha\beta$ T-cell-depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation and zoledronate/interleukin-2 therapy in children with relapsed, high-risk neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (2): 348–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0305-3
41. Kohli S., Rastogi N., Nivargi S., Chopra Y.R., Thakkar S.D., Sen I.B., et al. MIBG followed by haploidentical stem cell transplant with post transplant cyclophosphamide in relapsed/refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2017; 34 (15s). DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e22002
42. Llosa N.J., Cooke K.R., Chen A.R., Gamper C.J., Klein O.R., Zambidis E.T., et al. Reduced-Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Solid Tumors in Pediatric and Young Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (12): 2127–36. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.012