

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

# Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Нейробластома (НБ) является одной из самых частых эмбриональных опухолей детского возраста. Около 40% всех пациентов стратифицируются в группу высокого риска и требуют проведения мультимодальной терапии. Цель индукционного этапа лечения – максимальное сокращение первичной опухоли и метастазов. Ответ на индукцию является важным прогностическим фактором, влияющим на отдаленную выживаемость. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42022311162. Проведен поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет (2007–2022 гг.) в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Всего для анализа было выбрано 12 работ, в которых проведена оценка ответа на индукционный этап терапии в группе больных высокого риска в соответствии с критериями Международной системы оценки ответа у пациентов с НБ и выполнен анализ влияния ответа на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость. В метаанализ был включен 3431 пациент: хороший ответ на индукционный этап терапии (полный ответ/очень хороший частичный ответ) был достигнут у 1702 пациентов, плохой ответ (частичный ответ/смешанный ответ/стабилизация) – у 1729 больных. Пациенты с хорошим ответом имели на 28% меньший относительный риск (ОР) рецидива/прогрессирования в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с больными с плохим ответом: ОР = 0,72 (от 0,64 до 0,80),  $p$ -значение для эффекта < 0,001,  $p$ -значение для неоднородности < 0,001,  $I^2 = 65\%$ . Риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был на 31% ниже у пациентов с хорошим ответом: ОР = 0,69 (от 0,57 до 0,83);  $p$ -значение для эффекта < 0,001,  $p$ -значение для неоднородности < 0,001,  $I^2 = 78\%$ . При разделении результатов по отдельным международным кооперированным группам (GPOH, COG и SIOPEN) также была выявлена статистически значимая связь ответа на индукционный этап терапии с БСВ ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокий уровень доказательств получен при рассмотрении отдельных подгрупп – GPOH (средний уровень доказательств применительно к БСВ) и SIOPEN (средний уровень доказательств для БСВ и ОВ), что было связано с наличием относительно однородных подгрупп пациентов со стандартизированной оценкой ответа и терапией, а также с низкой статистической несогласованностью. Исследование имело определенные ограничения, которые подробно указаны в статье. Ответ на индукционную терапию является важным фактором, влияющим на БСВ и ОВ при лечении пациентов с НБ группы высокого риска.

**Ключевые слова:** нейробластома, группа высокого риска, индукционная терапия, ответ на терапию, общая и бессобытийная выживаемость, дети

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 141–156. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 19.04.2022  
Принята к печати 11.05.2022

#### Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 19.04.2022

Accepted 11.05.2022

## The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Correspondence:**

Tatyana V. Shamanskaya,  
Cand. Med. Sci., Head of the Department  
for Embryonal Tumor Research  
at the Institute of Oncology, Radiology and  
Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology and  
Immunology of Ministry of Healthcare of  
the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Neuroblastoma (NB) is one of the most common embryonal tumors of childhood. About 40% of all NB patients are stratified into the high-risk group and require multimodal therapy. The goal of induction treatment is a maximum reduction of the primary tumor and metastases. Response to induction therapy is an important prognostic factor affecting long-term survival. The protocol of our meta-analysis is registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): ID-CRD42022311162. The PubMed, Google Scholar and Cochrane Library databases were searched for relevant studies published over the last 15 years (2007–2022). A total of 12 studies were selected for analysis where response to induction therapy was assessed in patients with high-risk NB in accordance with the International NB Response Criteria, and an analysis of the impact of response on overall (OS) and event-free (EFS) survival was carried out. The meta-analysis included 3431 patients: a good response to induction therapy (complete response/very good partial response) was achieved in 1702 patients, a poor response (partial response/mixed response/stable disease) – in 1729 patients. The patients with a good response had a 28% lower relative risk (RR) of relapse/progression within 5 years of diagnosis compared with the patients with a poor response: RR = 0.72 (0.64 to 0.80),  $p$ -value for effect < 0.001,  $p$ -value for heterogeneity < 0.001,  $I^2$  = 65%. The relative risk of death within 5 years of diagnosis was 31% lower in the patients with a good response: RR = 0.69 (0.57 to 0.83),  $p$ -value for effect < 0.001,  $p$ -value for heterogeneity < 0.001,  $I^2$  = 78%. A separate analysis of results of international cooperative groups (GPOH, COG and SIOPEN) also revealed a statistically significant relationship between partial response/mixed response/stable disease response to induction therapy and EFS ( $p$  < 0.001). The highest level of evidence was obtained for separate subgroups – GPOH (a moderate level of evidence for EFS) and SIOPEN (a moderate level of evidence for EFS and OS) – due to low clinical inconsistency (standardized response criteria and therapy) as well as low statistical inconsistency. The study had certain limitations that are described in detail in the article. Response to induction chemotherapy is an important factor that affects EFS and OS in patients with high-risk NB.

**Key words:** neuroblastoma, high-risk group, induction therapy, response to therapy, overall and event-free survival, children

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 141–156.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, занимая 8% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей и 15% в структуре смертности [1, 2]. Возраст пациентов на момент постановки диагноза, распространенность опухолевого процесса (стадия заболевания), наличие молекулярно-генетических маркеров легли в основу разработки риск-адаптированных протоколов терапии [3]. Наиболее сложную подгруппу в отношении терапевтических подходов и неблагоприятную при оценке отдаленной выживаемости составляют пациенты группы высокого риска. Несмотря на проведение мульти-модальной терапии, которая включает интенсивную химиотерапию, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию, иммунотерапию, у 50% пациентов развивается рецидив заболевания [4].

Весь объем терапии для пациентов с НБ группы высокого риска разделен на 3 основных этапа: этап индукции (чередующиеся курсы химиотерапии и хирургическое лечение, аферез), этап консолидации (радиоизотопная терапия, высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК) и этап постконсолидации (дистанционная лучевая терапия, дифференцирующая терапия 13-цис-ретиноевой кислотой (13-цис-РК) и иммунотерапия)

[2]. Ключевым элементом лечения является индукционный этап, цель которого – максимально сократить в размерах первичную опухоль и уменьшить количество метастатических очагов.

В настоящее время различные исследовательские группы выделяют несколько факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз у пациентов группы высокого риска. К ним относят более старший возраст на момент постановки диагноза, метастатическое поражение костей скелета и костного мозга, наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров в ткани опухоли [5]. Ответ на индукционный этап терапии является не только главным элементом для перехода к следующему этапу лечения (консолидации), но и важным прогностическим фактором, влияющим на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость [6]. Понимание этого вопроса может лечь в основу выделения прогностически более неблагоприятной подгруппы пациентов, характеризующейся «плохим» ответом на индукцию, что позволит оптимизировать последующие этапы лечения, включая интенсификацию индукционной терапии, за счет добавления дополнительных курсов химиотерапии и модификации постконсолидационной терапии.

**Цель данного исследования** – провести систематический обзор и метаанализ литературных данных по оценке влияния ответа на индукционный этап лечения на БСВ и ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7]. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42022311162 ([https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022311162](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022311162)).

### Стратегия поиска

Систематический поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет (2007–2022 гг.), был проведен в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library двумя независимыми исследователями. Поиск осуществлялся в форме запросов: “neuroblastoma”, “high-risk”, “chemotherapy”. Кроме того, проводился анализ источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей (backward snowballing method). Были применены термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms).

### Отбор исследований

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены авторами на уровне заголовка/аннотации. Рассмотрены рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых пациенты с НБ группы высокого риска получали терапию с оценкой ответа после завершения индукционного этапа лечения согласно международным критериям, разработанным G.M. Brodeur и соавт. в 1993 г. [8], и с расчетом БСВ и ОВ в зависимости от ответа на индукцию. После удаления дубликатов окончательное решение о включении в данное исследование было принято на основании анализа полнотекстовых статей. Также из анализа были удалены исследования, результаты которых могли быть включены в другие публикации этой же научной группы. Разногласия разрешались консенсусом.

Для этого исследования использовались следующие критерии включения: пациенты с НБ группы высокого риска (описание критериев включения в группу высокого риска), получавшие индукционный этап терапии с оценкой ответа после его завершения в соответствии с критериями Международной системы оценки ответа [8], с оценкой БСВ и ОВ в зависимости от ответа на данный этап лечения. Критерии исключения: взрослые больные (> 18 лет), пациенты с исходной прогрессией (критерий ответа – progressive disease), дублированные публикации, работы, в которых использовались критерии ответа

на индукционную терапию, отличные от общепринятых категорий, – полный ответ (complete response, CR), очень хороший частичный ответ (very good partial response, VGPR), частичный ответ (partial response, PR), смешанный ответ (mixed response, MR), стабилизация (stable disease, SD), не представлены данные об исходах пациентов.

### Извлечение данных и оценка исходов

Основная информация об исследовании (дизайн, размер выборки, период включения пациентов, критерии включения, протокол терапии, режим кондиционирования, проведение иммунотерапии, период наблюдения за пациентами), информация об объектах исследования (возраст, стадия по INSS (International Neuroblastoma Staging System), наличие метастазов, число пациентов с локальными стадиями заболевания), используемые критерии оценки ответа, исходы лечения (БСВ, ОВ) были независимо извлечены двумя исследователями и впоследствии сопоставлены друг с другом для проверки. Первичной конечной точкой этого исследования была БСВ (под событием понимали рецидив, прогрессирование заболевания, смерть или вторичное новообразование) в течение 5 лет от постановки диагноза. Вторичной конечной точкой являлась 5-летняя ОВ, определяемая как время от момента постановки диагноза до даты смерти или даты последнего наблюдения.

### Оценка риска систематической ошибки

Внутренняя валидность и риск систематической ошибки (bias) включенных исследований оценивались двумя рецензентами в соответствии с последней версией Кокрановского инструмента “ROBINS-I” (Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions), так как дизайн анализируемых работ не подразумевал наличие рандомизации по критериям ответа на индукционный этап терапии [9, 10]. Расхождения в оценках разрешались консенсусом. Систематическая ошибка публикации (publication bias), которая возникает вследствие тенденции к опубликованию только статей со статистически значимыми результатами и может являться важным источником ошибки, оценивалась с помощью теста Эггера (MedCalc Statistical Software, версия 19.5.6) [11], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков “funnel plot”.

### Статистический анализ

Для расчетов и визуализации результатов метаанализа в виде лесовидных диаграмм “forest-plot” использован Кокрановский инструмент “RevMan, version 5.3” (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration). Неоднородность исследований оценивали с помощью Q-критерия Кокрана,

степень статистической согласованности измеряли с помощью коэффициента неоднородности (гетерогенности)  $I^2$ . Считалось, что значимая неоднородность присутствует при  $p < 0,05$  и/или  $I^2 \geq 50\%$ . Относительный риск (OR) и его 95% доверительный интервал для ОБ и БСВ были рассчитаны для каждого исследования методом обратной дисперсии (метод Мантеля–Хензеля [12]). Для обобщенной оценки ОР использовались 2 модели: модель с фиксированными эффектами (в случае низкой статистической несогласованности –  $I^2 < 50\%$ ) и модель со случайными эффектами (которая лучше учитывает клинические и статистические вариации при средней и высокой статистической несогласованности –  $I^2 \geq 50\%$  и/или  $p < 0,05$ ). Статистическая значимость ( $p$ -value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез.

### Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проводился путем выполнения дополнительных сравнений по всем конечным точкам исследования отдельно для работ Немецкого педиатрического общества онкологов и гематологов (Germany Society of Paediatric Oncology and Haematology (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie), GPOH), Североамериканской детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) и Европейской группы по изучению и лечению НБ (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Research Network, SIOPEN), а также путем последовательного удаления каждого исследования и повторного анализа оставшегося набора данных. Кроме того, в анализе чувствительности были отдельно рассмотрены результаты исследований с низким или умеренным риском систематической ошибки (Hi-QOL-исследования). В некоторых исследованиях дополнительно выделялись когорты пациентов, получавших различную терапию.

### Оценка качества доказательств

Систематический подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) использован для оценки качества доказательств по всем конечным точкам исследования [13]. В соответствии с рекомендациями, базовый уровень доказательств для ситуации оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на изучаемые исходы является высоким [14]. Два автора настоящего обзора работали независимо друг от друга для оценки качества доказательств, разногласия разрешались на основе консенсуса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе первоначального поиска было обнаружено 2553 публикации – 903 в базе PubMed и 1650 в

базах Google Scholar и Cochrane Library, из которых 102 по заголовкам статей могли бы соответствовать критериям включения/исключения настоящего мета-анализа. Часть исследований (72 статьи) подверглись полнотекстовому анализу, так как ответ на индукционную терапию и его влияние на БСВ и ОБ не публиковались в абстракте и были указаны в тексте статьи, кроме того, требовался тщательный анализ публикаций на соответствие данных критериям включения в исследование, описанным выше. При прочтении полнотекстовых статей были исключены работы, где оценка ответа на индукцию была отличной от критериев G.M. Brodeur (1993) [8], данные исследований могли быть включены в другие работы, вошедшие в метаанализ (в частности, исследование J.R. Park и соавт., 2009) [15]. В итоге в метаанализ были включены 12 полнотекстовых статей, опубликованных в период с августа 2007 г. по декабрь 2020 г. Блок-схема, иллюстрирующая процесс отбора исследований, представлена на *рисунке 1*. Характеристики включенных исследований приведены в *таблице 1*.

Таким образом, в метаанализ был включен 3431 пациент: хороший ответ на индукционный этап терапии (CR/VGPR) достигнут у 1702 больных, плохой ответ (PR/MR/SD) – у 1729. Среди 12 включенных работ 4 имели дизайн рандомизированного контролируемого исследования. Анализируемые публикации включали работы группы GPOH – популяционные данные по лечению пациентов с НБ по протоколам NB79–2004 и рандомизированное исследование 2 режимов индукционной терапии (стандартный – курсы №5/№6 и исследуемый – с добавлением 2 курсов топотекана/циклофосфида/этопозида) при участии не только клиник Германии, но и Швейцарии; 2 рандомизированных исследования группы SIOPEN по оценке режимов индукционной терапии (стандартный OPEC/COJEC и rapid COJEC) и роли иммунотерапии динутуксимабом бета; 1 рандомизированное исследование COG – K.K. Matthay, классическую работу N. Pinto (2019) как основу по оценке роли индукционной терапии на БСВ и ОБ; а также более малочисленные исследования из Китая, Кореи, Японии, Италии, Финляндии, которые использовали в качестве индукционных режимов схемы, предложенные крупными международными группами (например, SIOPEN) или национальные протоколы терапии. Для каждого исследования указано не только общее число пациентов и число больных с локальными стадиями, что потенциально могло повлиять на число больных, достигших CR/VGPR, но и отдельно приведены характер и режимы высокодозной ПХТ, использование иммунотерапии на этапе постконсолидации, что также могло внести вклад в изменение показателей БСВ и ОБ (*таблица 1*).

**Таблица 1**  
Характеристика исследований, включенных в метаанализ

**Table 1**  
Characteristics of the studies included in the meta-analysis

№	Автор, год публикации, страна/научная группа, журнал Author, year of publication, country/research group/ journal	Период и характер исследования Time frame and type of the study	Критерии включения в группу высокого риска Inclusion criteria for the high-risk group	Число включенных пациентов в группу высокого риска Number of patients included in the high-risk group	Пациенты с локальными стадиями (INSS: 1, 2, 3) Patients with local disease (INSS stages 1, 2, 3)	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Иммунотерапия Immunotherapy	Период наблюдения (медиана) Follow-up time (median)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	F. Berthold, 2020, GPOH, Annals of Oncology [16]	2004–2016 гг. Открытое, мультицентровое, проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Стандартная индукция против индукции с добавлением 2 курсов с топотеканом 2004–2016. An open-label, multicenter, prospective randomized controlled study. Standard induction vs induction with two additional cycles with topotecan	Возраст 1–21 год с 4-й стадией независимо от статуса гена MYCN; стадии 1–3/4S с амплификацией гена MYCN и возраст от 6 месяцев до 21 года Age: 1–21 years, stage 4 neuroblastoma regardless of the MYCN status; stage 1–3/4S with MYCN amplification, age: 6 months – 21 years	Всего 536. В анализ выживаемости включены 348 Total number of patients: 536 348 patients included in the survival analysis	27	CEM/TreoMEL/ BuMEL/ тиотепа и мелфалан/ тандемная ТГСК CEM/TreoMEL/ BuMEL/thiotepa and melphalan/ tandem HSCT	Нет None	3,3 года 3.3 years
2	F. Berthold, 2017, GPOH, Paediatric Drugs [17]	1979–2015 гг. Популяционное исследование NB79–NB2004 1979–2015. A population-based study (NB79–NB2004)	Стадия 4, возраст 12–18 месяцев. Любая стадия и любой возраст пациента при наличии амплификации гена MYCN (критерии могли несколько отличаться в различных протоколах) Stage 4, age: 12–18 months. Any stage and any age in case of MYCN-amplified tumors (the criteria may slightly differ from protocol to protocol)	Всего 1139 Total number of patients: 1139 NB79 – 72, NB82 – 70, NB85 – 122, NB90 – 277, NB97 – 280, NB2004 – 318	Не включались Not included	Разные режимы высокодозной ПХТ Various regimens of high-dose chemotherapy	Нет/да None/yes	Н/д N/a
3	L. Moreno, 2018, European Neuroblastoma Study Group 5, Pediatric Blood Cancer [18]	1990–1999 гг. Интервенционное, рандомизированное исследование (2 режима индукции: standard OPEC/COJEC против rapid COJEC) 1990–1999. An interventional randomized study (2 induction regimens: standard OPEC/COJEC vs rapid COJEC)	Старше 12 месяцев, метастатическая НБ (M (INRG)) Age ≥ 12 months, metastatic NB (M (INRG))	Всего 262 (информация об ответе на индукционную терапию была доступна для 170 пациентов) Total number of patients: 262 (information on response to induction therapy was only available for 170 patients)	Не включались Not included	Высокие дозы мелфалана High doses of melphalan	Нет None	12,4 года 12.4 years
4	R. Ladenstein, 2020, SIOPEN, Cancers [19]	2002–2013 гг. Интернациональное, рандомизированное, открытое исследование. Иммунотерапия и контроль с исторической группой 2002–2013. An international randomized open-label study. Immunotherapy and comparison with historical controls	Стадия 4 по INSS, возраст 1–20 лет и стадии 2–3 по INSS при наличии амплификации гена MYCN INSS stage 4, age: 1–20 years; and INSS stages 2–3 in case of MYCN-amplified tumors	Исторический контроль 2002–2009 гг. (без иммунотерапии) – 466, группа с иммунотерапией – 378 Historical controls 2002–2009 (without immunotherapy) – 466, patients who received immunotherapy – 378	92	BuMel/CEM	Да (динутуксимаб бета) Yes (dinutuximab beta)	5,8 года 5.8 years

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	J. Feng, 2020, China, Pediatric Investigation [20]	2003–2019 гг. Ретроспективное, одноцентровое исследование (индукция №7 или rapid COJEC) 2003–2019. A retrospective single-center study (induction therapy №7 or rapid COJEC)	Старше 18 месяцев с 4-й стадией по INSS или любая стадия при наличии амплификации гена <i>MYCN</i> Age ≥ 18 months, INSS stage 4; or any stage in case of <i>MYCN</i> -amplified tumors	24 пациента 24 patients	Н/д N/a	CEM/BuMel/мелфалан CEM/BuMel/melphalan	Да (динутуксимаб и 3F8) Yes (dinutuximab and 3F8)	13 месяцев 13 months
6	N. Pinto, 2019, COG, European Journal of Cancer [6]	2001–2015 гг. Исследования A3973, ANBL0532 и ANBL12P1 (6 индукционных циклов ПХТ) ANBL02P1 (5 индукционных циклов ПХТ) 2001–2015. Studies A3973, ANBL0532 and ANBL12P1 (6 induction chemotherapy cycles) ANBL02P1 (5 induction chemotherapy cycles)	Схема стратификации по группам риска, разработанная COG (критерии указаны для каждого исследования на clinicaltrials.gov) COG risk stratification schema (criteria used in each of the studies can be found at clinicaltrials.gov)	Всего 1315 (1242 подвергнуты оценке ответа на индукцию) Total number of patients: 1315 (1242 patients had their response to induction therapy assessed)	164	BuMel/CEM	Нет None	Н/д N/a
7	T.N. Trahair, 2007, Australia, Bone Marrow Transplantation [21]	1985–2003 гг. Ретроспективное исследование (различные режимы индукции – OPEC, протокол №6 (7 циклов индукции) и др.) 1985–2003. A retrospective study (various induction regimens: OPEC, protocol №6 (7 induction chemotherapy cycles) and others)	Стадии 4/4S и 3 по INSS, наличие/отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> INSS stages 4/4S and 3, the presence/absence of <i>MYCN</i> amplification	40 пациентов 40 patients	2	VAMP-TOT, CEM, TEC	Нет None	4,6 года 4.6 years
8	F. Yamazaki, 2020, Japan, Pediatric Blood & Cancer [22]	2002–2012 гг. Ретроспективное (5 курсов индукции по протоколу JN-H-07) 2002–2012. A retrospective study (5 induction cycles according to the JN-H-07 protocol)	Стадия 4, возраст старше 18 месяцев без амплификации гена <i>MYCN</i> и стадии 2, 3, 4, 4S с амплификацией гена <i>MYCN</i> у пациентов любого возраста <i>MYCN</i> -non-amplified tumors, stage 4, age > 18 months; and <i>MYCN</i> -amplified tumors, stages 2, 3, 4, 4S, any age	41 пациент 41 patients	2	Тиотета/мелфалан Thiotepa/melphalan	Нет None	9,2 года 9.2 years
9	J.W. Lee, 2017, Korea, Journal of Hematology & Oncology [23]	2009–2013 гг. Проспективное нерандомизированное исследование. Девять циклов индукционной ПХТ по протоколу SMC NB-2009 (CEDC + ICE) 2009–2013. A prospective non-randomized study. Nine cycles of induction chemotherapy in accordance with the SMC NB-2009 protocol (CEDC + ICE)	Старше 12 месяцев с 4-й стадией и любая стадия с амплификацией гена <i>MYCN</i> Stage 4 in patients > 12 months old; or <i>MYCN</i> -amplified tumors of any stage	54 пациента 54 patients	2	Тандемная ТГСК ± <sup>131</sup> I-МИБГ-терапия. Режимы высокодозной ПХТ – СЕС, тиотета/мелфалан Tandem HSCT ± <sup>131</sup> I-MIBG therapy. High-dose chemotherapy regimens: CEC, thiotepa/melphalan	Да Yes	65 месяцев 65 months
10	M.A. De Ioris, 2012, Italy, Anticancer Research [24]	2001–2009 гг. Открытое одноцентровое исследование. Локальный протокол, индукция: 4 цикла – топотекан, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин и этопозид 2001–2009. An open-label single-center study. A local protocol, induction: 4 cycles – topotecan, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin and etoposide	Старше 12 месяцев с 4-й стадией по INSS и любая стадия по INSS с наличием амплификации гена <i>MYCN</i> Age > 12 months, INSS stage 4; or <i>MYCN</i> -amplified tumors of any stage	41 пациент 41 patients	3	Бусульфан/ L-PAM, ETC Busulfan/L-PAM, ETC	Нет None	41 месяц 41 months

11	K.K. Matthay, 2009, COG, Journal of Clinical Oncology [25]	1991–1996 гг. Рандомизированное исследование (ауто-ТГСК против продолжения ПХТ, для пациентов, завершивших консолидацию, – 6 курсов 13-цис-РК или без терапии), протокол CCG-3891: 5 циклов индукционной терапии 1991–1996. A randomized study (autologous HSCT vs chemotherapy continuation; patients who completed consolidation: 6 cycles of 13-cis-RA or no further therapy), the CCG-3891 protocol: 5 induction chemotherapy cycles	Старше 12 месяцев с 4-й стадией по INSS, локальные стадии с одним или несколькими из следующих факторов: амплификация <i>MYCN</i> , уровень ферритина $\geq 143$ нг/мл, неблагоприятная гистология, 4-я стадия до 12 месяцев с наличием амплификации <i>MYCN</i>	539 пациентов 539 patients	86	СЕМ/TOT СЕМ/TBI	Нет None	Н/д N/a
12	U.M. Saarinen-Pihkala, 2012, Finland, Pediatr Blood Cancer [26]	1995–2010 гг. Одноцентровое исследование (одиночная, тандемная и тройная ауто-ТГСК) Индукционная терапия: 1995–2001 гг. – циклофосфамид + дакарбазин + винкристин и цисплатин и доксорубин; 2002–2010 гг. – винкристин + этопозид + цисплатин и винкристин + доксорубин + циклофосфамид 1995–2010. A single-center study (single, tandem or triple autologous HSCT) Induction therapy: 1995–2001 – cyclophosphamide + dacarbazine + vincristine and cisplatin and doxorubicin; 2002–2010 – vincristine + etoposide + cisplatin and vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide	Классификация INSS INSS classification	36 пациентов 36 patients	6	1991–1996 гг. – PEM + TOT. 1997–2010 гг. – мелфалан, тандемная ТГСК – мелфалан (I) и этопозид, карбоплатин и тиотепа (II), тройная ТГСК – мелфалан (I), этопозид, карбоплатин и тиотепа (II) и PEM + TOT (III) 1991–1996 – PEM + TBI. 1997–2010 – melphalan, tandem HSCT – melphalan (I) and etoposide, carboplatin and thiotepa (II), triple HSCT – melphalan (I), etoposide, carboplatin and thiotepa (II) and PEM + TBI (III) 1991–1996 – PEM + TBI	Нет None	Н/д N/a

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; TOT – тотальное облучение тела; BuMel – бусульфан и мелфалан; СЕМ – карбоплатин, этопозид, мелфалан; СЕС – карбоплатин, этопозид, циклофосфамид; CEDC – цисплатин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид; ETC – этопозид, тиотепа и циклофосфамид; ICE – ифосфамид, карбоплатин и этопозид; L-PAM – мелфалан; PEM – цисплатин, этопозид, мелфалан; TCE – тиотепа, этопозид, циклофосфамид; VAMP – цисплатин, тенипозид, доксорубин, мелфалан.

Notes. GPOH – the German Society for Paediatric Oncology and Haematology; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; TBI – total body irradiation; 13-cis-RA – 13-cis-retinoic acid; BuMel – busulfan and melphalan; CEM – carboplatin, etoposide, melphalan; CEC – carboplatin, etoposide, cyclophosphamide; CEDC – cisplatin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide; COG – Children's Oncology Group; ETC – etoposide, thiotepa and cyclophosphamide; ICE – ifosfamide, carboplatin and etoposide; L-PAM – melphalan; PEM – cisplatin, etoposide, melphalan; TCE – thiotepa, etoposide, cyclophosphamide; SIOPEN – the International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group; VAMP – cisplatin, teniposide, doxorubicin, melphalan.

Оценка качества исследований показала, что некоторая их часть была подвержена высокому/критическому риску систематической ошибки (4 исследования), остальные работы относились к группе исследований высокого качества (Hi-QOL) с низким/умеренным риском систематической ошибки (bias) (рисунок 2).

На рисунке 3 представлена диаграмма “forest plot”: метаанализ 12 исследований (15 когорт, 3431 пациент), в которых оценивалась БСВ пациентов с НБ группы высокого риска в зависимости от ответа на индукционный этап терапии. По результатам метаанализа установлено, что пациенты с хорошим ответом (CR/VGPR) имели на 28% меньший относительный риск (OR) неблагоприятного исхода

в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с больными с плохим ответом (PR/MR/SD): OR = 0,72 (от 0,64 до 0,80),  $p$ -значение для эффекта < 0,001,  $p$ -значение для неоднородности < 0,001,  $I^2 = 65\%$  (рисунок 3, таблица 2).

Риск систематической ошибки публикации не был статистически значим ( $p = 0,086$ ), однако наблюдается смещение на воронкообразном графике “funnel plot” (рисунок 4А).

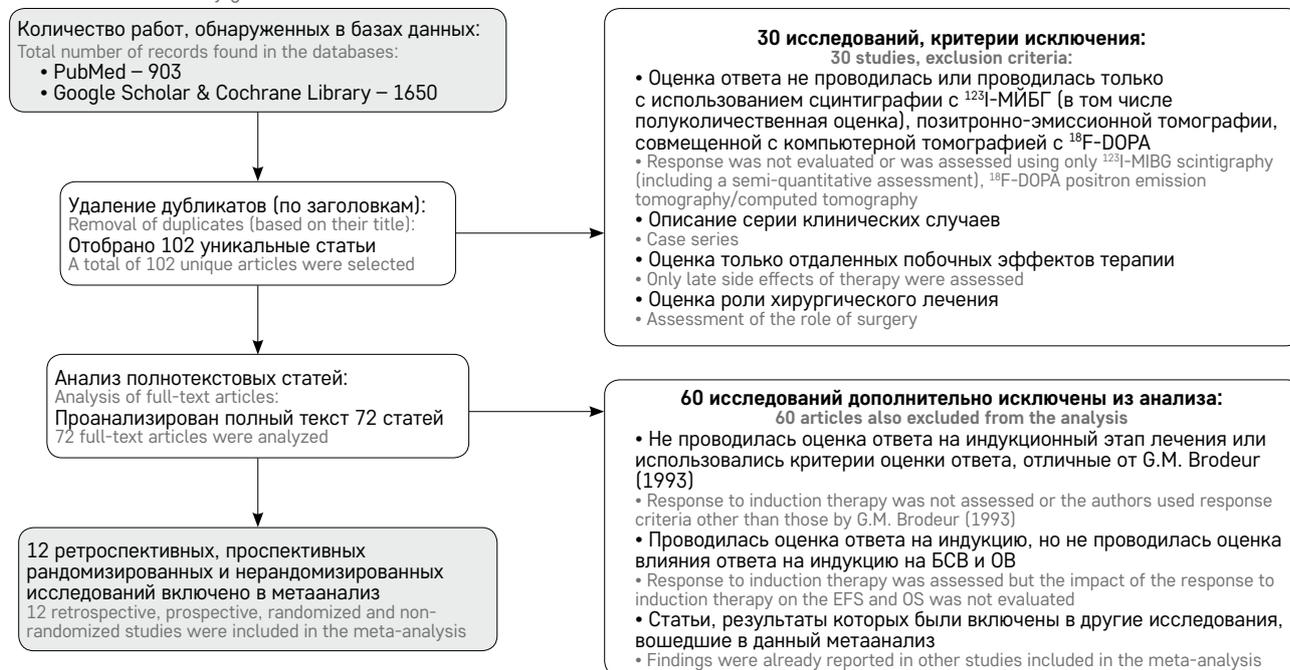
В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Анализ работ групп GPOH, COG и SIOPEN ( $p < 0,001$ ) также выявил статистически значимую связь ответа на индукционный этап терапии с БСВ (таблица 2), причем

**Рисунок 1**

Блок-схема процесса отбора исследований в систематический обзор и метаанализ для оценки влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с НБ группы высокого риска на ОВ и БСВ  
МИБГ – метайодбензилгуанидин

**Figure 1**

A flowchart showing an algorithm for the selection of studies for a systematic review and meta-analysis aiming to assess the impact of response to induction therapy on the overall (OS) and event-free (EFS) survival in patients with high-risk neuroblastoma (NB)  
MIBG – meta-iodobenzylguanidine



**Рисунок 2**

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента “ROBINS-I tool”  
Представленный рисунок иллюстрирует распределение оценок риска систематической ошибки для исследований по отдельным доменам, которые потенциально могут влиять на качество исследования. Оценивались влияние неучтенных факторов, потенциально влияющих на изучаемую конечную точку (D1), наличие предвзятости в отборе пациентов в исследовании (D2), возможная предвзятость при классификации групп (D3) и предвзятость в назначении определенных вмешательств пациентам различных групп (D4), пропуски в данных (D5), нестандартизованная и необъективная оценка конечных точек в исследуемых группах (D6) и избирательное представление результатов (D7)

**Figure 2**

Quality assessment of the studies included in the meta-analysis: the risk of bias was assessed within specified domains using the Cochrane ROBINS-I tool  
The plot shows the distribution of risk-of-bias assessments within each bias domain which could potentially influence the quality of the study. We evaluated the impact of unaddressed factors that can influence the endpoints of interest (D1), bias in selection of participants into the study (D2), bias in classification of interventions (D3) and bias due to deviations from intended interventions (D4), bias due to missing data (D5), a non-standardized and non-objective assessment of outcome measures in the studied groups (D6) and selective reporting of the results (D7)

Исследование Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Итог Overall
F. Berthold, 2020	+	+	+	+	!	!	+	!
F. Berthold, 2017	-	+	-	+	+	!	+	-
L. Moreno, 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
R. Ladenstein, 2020	+	+	+	+	+	!	+	!
J. Feng, 2020	!!!	-	+	+	+	-	+	!!!
N. Pinto, 2019	!	+	+	+	+	+	-	-
T.N. Trahair	+	!	+	+	+	!	+	!
F. Yamazaki, 2020	!	+	+	+	+	+	+	!
J.W. Lee, 2017	+	+	+	+	+	!	+	!
M.A. De Ioris, 2012	+	+	+	+	+	!	+	!
K.K. Matthay, 2009	!	+	+	+	+	!	+	!
U.M. Saarinen-Pihkala, 2012	-	+	+	+	+	+	+	-

<b>Домен</b> Domain	
<b>Расшифровка</b> Explanation	
D1 Вмешивающиеся переменные D1 Confounding bias	+
D2 Смещение отбора D2 Selection bias	!
D3 Смещение при классификации групп D3 Bias in classification of interventions	-
D4 Отклонение от назначенных вмешательств D4 Bias due to deviations from intended interventions	!!!
D5 Пропущенные данные D5 Bias due to missing data	!
D6 Предвзятость при оценке исходов D6 Bias in measurement of outcomes	+
D7 Выборочное представление результатов D7 Bias in selection of the reported result	-

+	Низкий риск Low risk
!	Средний риск Moderate risk
-	Высокий риск Serious risk
!!!	Критический риск Critical risk

Рисунок 3

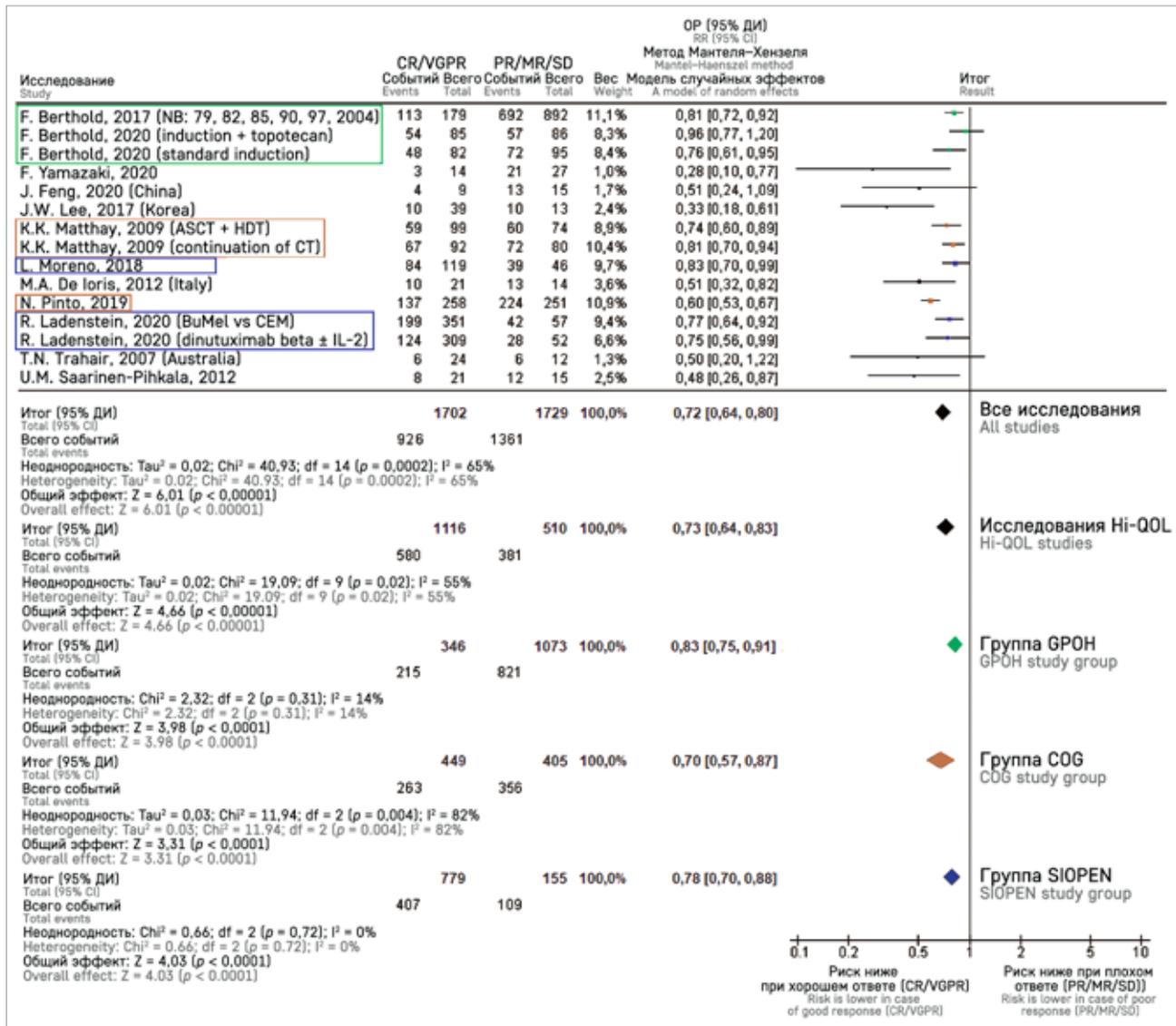
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа 5-летней БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, доверительный интервал (ДИ) и значение  $p$ . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 3

A forest plot and meta-analysis of 5-year EFS data in high-risk NB patients who demonstrated good (complete response (CR)/very good partial response (VGPR)) and poor (partial response (PR)/mixed response (MR)/ stable disease (SD)) response to induction therapy. Hi-QoL are studies with low or moderate risk of bias

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), confidence interval (CI), and  $p$ -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% confidence intervals. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



наибольший эффект наблюдался в подгруппе исследований COG (снижение ОР – 30%). При рассмотрении только исследований с низким/умеренным риском систематической ошибки результат также оставался статистически значимым ( $p = 0,02$ ).

Объединенный анализ данных 10 исследований (11 когорт, 2998 пациентов) показал, что у больных с хорошим ответом (CR/VGPR) на индукционный этап терапии риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был на 31% ниже в сравнении с пациентами с плохим ответом (PR/MR/SD):

ОР = 0,69 (от 0,57 до 0,83);  $p$ -значение для эффекта  $< 0,001$ ,  $p$ -значение для неоднородности  $< 0,001$ ,  $I^2 = 78\%$ ; рисунок 5, таблица 2). Риск систематической ошибки публикации не был статистически значимым (рисунок 4Б). В анализе чувствительности полученный результат являлся устойчивым и был подтвержден во всех субанализах: группа GPOH ( $p = 0,02$ ), группа COG ( $p < 0,001$ ) и группа SIOPEN ( $p < 0,001$ ). Наибольший эффект наблюдался в подгруппе COG (снижение ОР – 51%), наименьший – в подгруппе исследований GPOH (снижение ОР – 13%). При рассмотрении только

Рисунок 4

Диаграмма “funnel-plot”: риск систематической ошибки публикации для исследований, оценивающих 5-летнюю БСВ (А) и ОВ (Б) у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии

На графике отображаются результаты исследований (ось X) и точность (ось Y). Результаты представляют собой ОР, а точность – это стандартная ошибка ОР. Каждая точка графика представляет собой отдельное исследование. Две наклонные линии представляют собой 95% ДИ. Средняя линия указывает на общий эффект метаанализа. Идеальный воронкообразный график – это график, на котором включенные исследования разбросаны по обе стороны от общей линии эффекта симметричным образом. На рисунке А отмечается выраженная асимметрия в левую сторону (исследования с малыми выборками показывают больший эффект), что указывает на присутствие систематической ошибки публикации (publication bias), тест Эггера:  $p = 0,086$ . На рисунке Б отмечается некоторая асимметрия в левую сторону, однако тест Эггера свидетельствует об отсутствии publication bias:  $p = 0,297$

Figure 4

A funnel plot: the risk of publication bias for the studies evaluating 5-year EFS (A) and OS (B) survival in the patients with high-risk NB with a good (CR/VGPR) and poor response (PR/MR/SD) to induction therapy. The plot displays the results of the studies (X-axis) and precision (Y-axis). The results are relative risk (RR) estimates and the precision is the standard error of the relative risk (RR). Each dot represents a study. The two oblique lines represent the 95% CI. The vertical line in the middle indicates the overall effect of the meta-analysis. An ideal funnel plot is one where the included studies have scattered either side of the overall effect line in a symmetrical manner. In figure A, there is a significant asymmetry to the left (small sample size studies produce a larger effect size than large studies), which is an indication that publication bias may be present; the Egger's test:  $p = 0.086$ . In figure B, some asymmetry to the left is observed, however the Egger's test indicates the absence of a publication bias:  $p = 0.297$

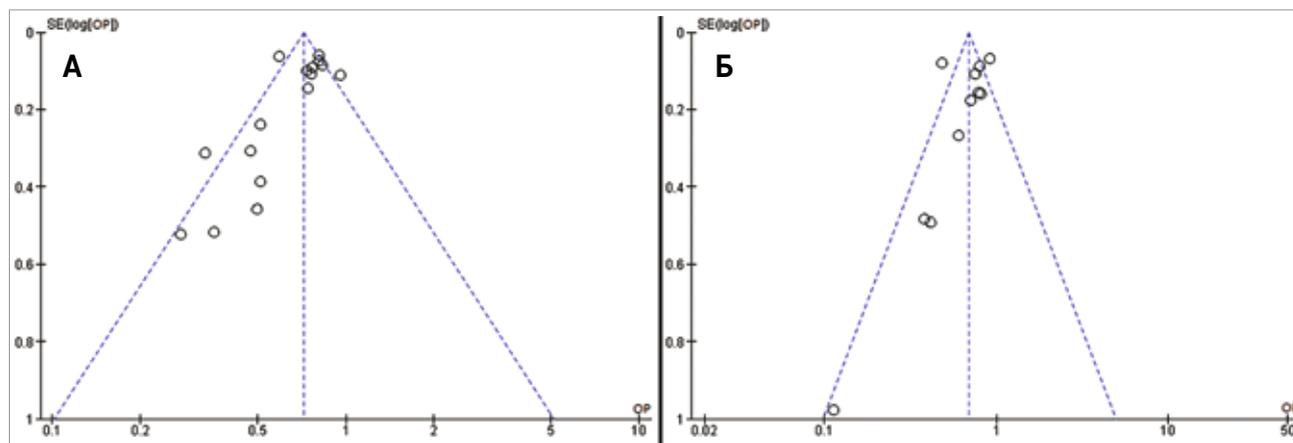


Таблица 2

Результаты общего анализа и оценки чувствительности в подгруппах

Table 2

The results of the overall analysis and sensitivity assessment in subgroups

Исход и подгруппа Outcome and subgroup	Когорты/ статьи Cohorts/ articles	N, CR/ VGPR	N, PR/ MR/ SD	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	Общий эффект Overall effect	I <sup>2</sup> , %	Систематическая ошибка публикации Publication bias	
БСВ EFS	Все статьи All articles	15/11	1702	1729	0,72 (0,67–0,80)	< 0,001*	65	$p = 0,086$
	Hi-QOL	11/8	1116	510	0,73 (0,64–0,83)	< 0,001*	55	$p = 0,003$
	GPOH	3/2	346	1073	0,83 (0,75–0,91)	< 0,001*	14	$p = 0,779$
	COG	3/2	449	405	0,70 (0,57–0,87)	< 0,001*	82	$p = 0,563$
	SIOPEN	3/2	779	155	0,78 (0,70–0,88)	< 0,001*	0	$p = 0,370$
ОВ OS	Все статьи All articles	11/9	1451	1547	0,69 (0,57–0,83)	< 0,001*	78	$p = 0,297$
	Hi-QOL	7/5	1005	389	0,76 (0,68–0,85)	< 0,001*	6	$p = 0,003$
	GPOH	3/2	346	1073	0,87 (0,78–0,98)	0,02*	0	$p = 0,093$
	COG	1/1	258	251	0,49 (0,41–0,57)	< 0,001*	N/A	N/A
	SIOPEN	3/2	779	155	0,76 (0,66–0,87)	< 0,001*	0	$p = 0,273$

Примечание. N/A – не применимо; \* – статистически значимый эффект  
Note. N/A – not applicable; \* – statistically significant effect

исследований с низким/умеренным риском систематической ошибки результат также оставался статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

Уровень доказательств для изученных исходов был классифицирован с использованием подхода GRADE, причины снижения качества доказательств обобщены и представлены в таблице 3. Использование подхода GRADE для оценки качества доказательств является обязательным для всех новых

систематических обзоров. Система GRADE оценивает качество доказательств для каждого выносимого положения в 4 градациях: от высокого до очень низкого. Базовый уровень доказательств устанавливается на высоком или низком уровне в соответствии с рекомендациями. Затем этот базовый уровень может быть скорректирован (понижен или реже повышен) после рассмотрения 8 критериев оценки и вынесения суждения о качестве на их основе.

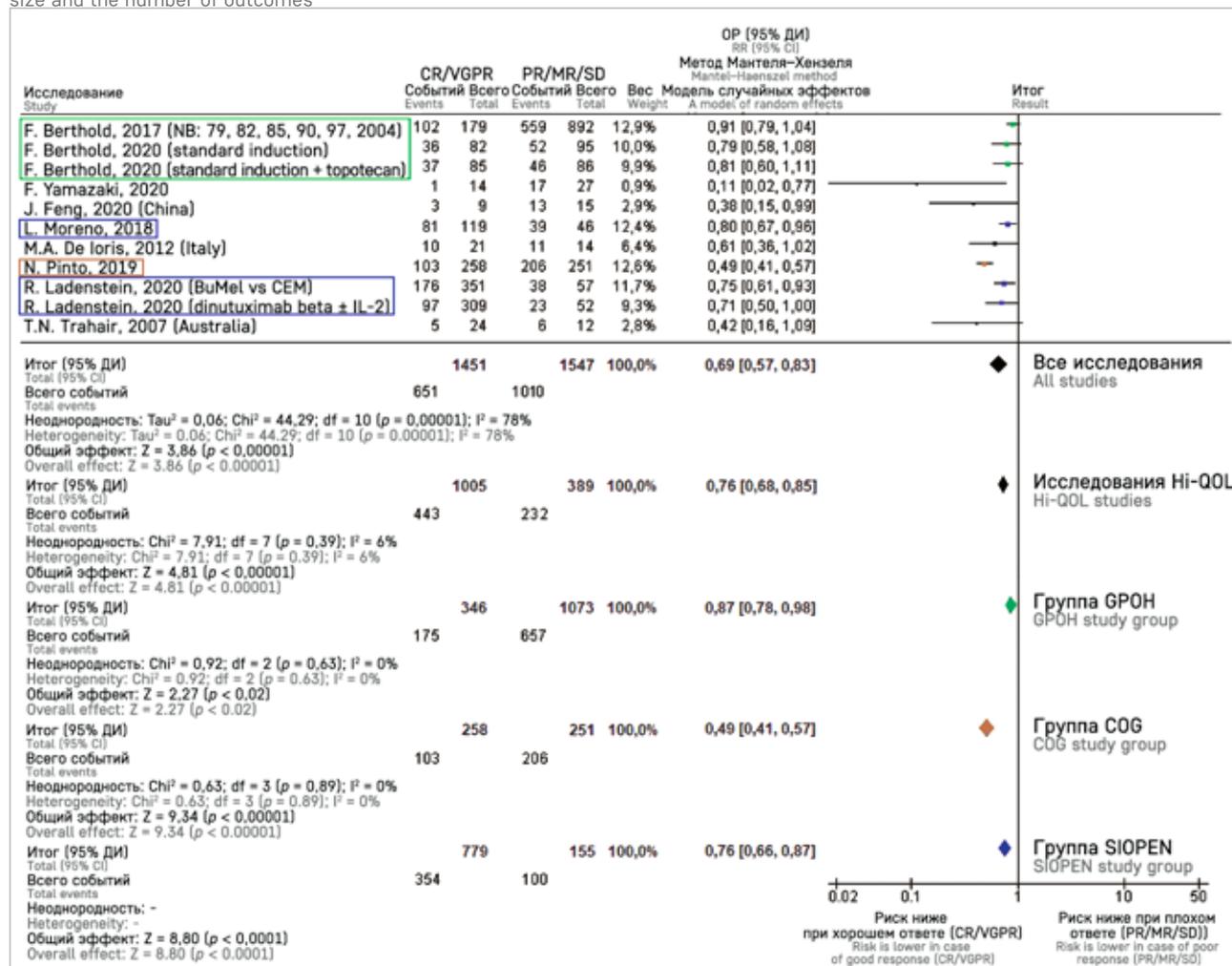
Рисунок 5

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа 5-летней ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии. График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение  $p$ . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов.

Figure 5

A forest plot and meta-analysis of 5-year OS data in high-risk NB patients who demonstrated good (CR/VGPR) and poor (PR/MR/SD) response to induction therapy.

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), confidence interval (CI), and  $p$ -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% confidence intervals. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes.



Домены, по которым уровень доказательств может быть снижен (на 1 или 2 уровня):

- 1) общая оценка риска систематической ошибки включенных исследований;
- 2) неоднородность (клинически разнородная группа пациентов, различные тактики ведения и т. д.; статистическая);
- 3) несоответствие выборки заявленному положению (indirectness). Этот параметр показывает, насколько хорошо исследования, включенные в обзор, отвечают на вопрос обзора;
- 4) неточность (оцениваются границы 95% ДИ и объемы выборок);
- 5) систематическая ошибка публикации.

Причины для повышения качества доказательств:

- 1) большая величина эффекта (ОР < 0,5 или > 2);
- 2) наличие зависимости «доза–ответ»;
- 3) влияние всех вероятных искажающих факторов будет заключаться в уменьшении эффекта (когда эффект наблюдается).

В целом доказательство низкого качества свидетельствует о том, что хороший ответ на индукционный этап терапии связан с лучшей БСВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска. Уровень доказательств был понижен из-за очень выраженной клинической неоднородности (пациенты отличались по тяжести состояния, применялись различные протоколы

терапии, несколько отличались критерии оценки ответа, в некоторых исследованиях период наблюдения был менее 5 лет) и статистической неоднородности ( $I^2 = 61\%$ ) (таблица 3). Доказательства улучшения ОВ при хорошем ответе у всех пациентов с НБ группы высокого риска также были низкого качества в связи с тем, что исследования характеризовались значительной клинической и статистической неоднородностью.

Наиболее высокий уровень доказательств получен при рассмотрении отдельных подгрупп – GPOH (средний уровень доказательств применительно к БСВ) и SIOPEN (средний уровень доказательств для БСВ и ОВ), что было связано с наличием относительно однородных подгрупп пациентов со стандартизированной оценкой ответа и терапией, а также низкой статистической несогласованностью.

**Таблица 3**  
Уровень доказательств для изучаемых исходов (подход GRADE)

Table 3  
Level of evidence for the studied outcomes (the GRADE approach)

Положение Statement	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Итог Certainty of evidence
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска A good response is associated with better EFS in all high-risk NB patients	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам GPOH A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the GPOH protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам COG A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the COG protocols	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам SIOPEN A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the SIOPEN protocols	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска A good response is associated with better OS in all high-risk NB patients	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам GPOH A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the GPOH protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам COG A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the COG protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/A	Нет No	⊕000 Очень низкий Very low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам SIOPEN A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the SIOPEN protocols	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate

Примечание. Домены: D1 – общий риск систематической ошибки; D2 – клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 – несоответствие выборки заявленному положению; D4 – неточность; D5 – систематическая ошибка публикации; D6 – повышение уровня доказательств. 0 – нет снижения уровня доказательств; -1 – снижение на 1 уровень; -2 – снижение на 2 уровня. N/S – не выражена; N/A – не применимо. Базовый уровень доказательств: высокий.

Note. Domains: D1 – the overall risk of bias; D2 – clinical and statistical heterogeneity (inconsistency); D3 – indirectness; D4 – imprecision; D5 – publication bias; D6 – upgrading the certainty of evidence. 0 – no downgrading; -1 – downgrading by 1 level; -2 – downgrading by 2 levels. N/S – not serious; N/A – not applicable.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия терапии пациентов с НБ группы высокого риска строится из нескольких этапов. Первый этап – использование инициально курсов химиотерапии для максимального уменьшения опухолевой массы (сокращение первичной опухоли и очагов метастатического распространения). Второй этап – локальный контроль, который включает в себя хирургическое лечение, лучевую терапию и этап высокодозной химиотерапии. И третий этап – воздействие на минимальную остаточную болезнь у пациентов, достигших удовлетворительного ответа на индукционный этап лечения, в виде проведения курсов дифференцировочной терапии 13-цис-ПК и GD-2-направленной иммунотерапии (этапы консолидации и постконсолидации).

В настоящее время общая концепция лечения пациентов с НБ группы высокого риска между различными научными сообществами в целом совпадает. Однако есть некоторые аспекты, которые варьируют. В первую очередь это относится и к индукционной терапии, которая включает химиопрепараты с доказанной активностью при НБ (карбоплатин/цисплатин, ифосфамид/циклофосфамид, доксорубин, винкристин, эпопозид, топотекан) и различается в исследованиях международных кооперированных групп по комбинации химиопрепаратов, количеству курсов ПХТ, длительности индукции, а также времени проведения афереза периферических стволовых клеток и хирургического лечения.

Так, в протоколах группы COG, экспериментальной ветви протокола NB-2004 группы GPOH в качестве агента, который потенциально мог улучшить ответ, был добавлен топотекан [16, 27].

Остается также открытым вопрос о длительности индукционной терапии. Еще в 1991 г. в систематическом анализе, проведенном N.V. Cheung, было продемонстрировано, что 21 нед дозоинтенсивной химиотерапии – достаточный период для достижения хорошего ответа у пациентов с метастатической НБ [28]. В подтверждение этого уменьшение количества индукционных курсов с 7 до 5 в исследовании B.H. Kushner (2004) и, напротив, увеличение продолжительности индукции до 8 курсов (с добавлением к стандартным 6 курсам протокола NB-2004 еще 2 с топотеканом) в исследовании F. Berthold (2020) не приводило в первом случае к ухудшению, а во втором – к улучшению долгосрочной выживаемости [16, 29].

К факторам, влияющим на долгосрочный прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, относят и ответ на индукционную терапию. Крупное исследование N. Pinto (2019), включающее в анализ 1315 пациентов, продемонстрировало, что достижение ответа на индукционный этап лечения лучшего, чем PR, приводило к более высоким показателям БСВ и ОВ [6]. При этом такие факторы, как локальная стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN*, отсутствие делеции 11q, являлись предикторами хорошего ответа на индукционную терапию, но при проведении мультивариантного анализа только наличие делеции 11q предсказывало худший ответ на индукцию [6].

Несмотря на то, что преимущественно все крупные международные кооперированные исследования показывают увеличение БСВ и ОВ при лучшем ответе на индукционную терапию, этот вопрос все еще не так очевиден. Так, в работе F. Berthold (2020) при достижении CR/VGPR более чем у 40% больных в экспериментальной ветви с топотеканом влияние ответа на БСВ не было значимым (37% при достижении CR/VGPR и 34% при PR/MR/SD;  $p = 0,8$ ) [16].

В популяционном исследовании этой же группы (F. Berthold, 2017) от 6 до 29% пациентов старше 18 месяцев с 4-й стадией заболевания достигли хорошего ответа на индукцию в различных протоколах NB79–2004 [17]. Дети, достигшие худшего ответа на индукцию (PR/MR/SD), характеризовались низкими показателями 10-летней БСВ (21% против 32%) по сравнению с пациентами, достигшими хорошего ответа (CR/VGPR) (тест log-rank,  $p = 0,002$ ). Однако эта разница не была уже так очевидна при оценке 10-летней ОВ, тем не менее оставаясь статистически значимой: 27% при достижении PR/MR/SD и 36% при CR/VGPR (тест log-rank,  $p = 0,021$ ).

В работе группы SIOPEN (R. Ladenstein, 2020) влияние ответа на индукцию на БСВ было менее выражено в подгруппе пациентов, получавших иммунотерапию, и эта же тенденция сохранялась при оценке ОВ [19].

И хотя другие исследования, представленные в нашем анализе, продемонстрировали выраженное влияние ответа на индукцию на выживаемость, часть из них была ограничена небольшим объемом выборки и коротким периодом наблюдения [20, 22]. В исследовании F. Yamazaki и соавт. из Японии показано значительное повышение БСВ и ОВ у пациентов, достигших CR/VGPR/PR в конце индукции, и эта разница была еще более очевидной в подгруппе пациентов с CR/VGPR против худшего ответа (5-летняя БСВ  $78,6 \pm 11,0\%$  против  $22,2 \pm 8,0\%$ ;  $p = 0,00041$  и 5-летняя ОВ  $92,9 \pm 6,9\%$  против  $37,0 \pm 9,3\%$ ;  $p = 0,00019$ ) [22]. Также влияние лучшего ответа на индукцию на более высокие показатели долгосрочной выживаемости сохранялась у пациентов с наличием амплификации гена *MYCN* при проведении подгруппового анализа.

Конечно же, вклад в долгосрочную выживаемость вносит не только индукционный этап лечения, но и та терапия, которую пациент получил в дальнейшем, включая высокодозную химиотерапию и различные варианты ТГСК, дифференцировочную терапию и иммунотерапию. В работах, включенных в наш анализ, пациенты в различных исследованиях получали отличные режимы высокодозной химиотерапии, у части больных была проведена иммунотерапия, что также могло влиять на показатели БСВ и ОВ.

Влияние ответа на индукцию сохранялось при применении как одиночной, так и tandemной ауто-ТГСК, что продемонстрировано в корейском исследовании J. Won Lee (2017). Более 70% пациентов достигли хорошего ответа (CR/VGPR) и более высоких показателей БСВ и ОВ, чем пациенты с плохим ответом на индукцию [23].

Итальянские коллеги M.A. De Ioris и соавт. в работе, опубликованной в 2012 г., также продемонстрировали достижение CR/VGPR у 50% больных

на индукционную терапию и более высокие показатели БСВ и ОВ в этой группе, а также подчеркнули, что у пациентов с худшим ответом на индукцию использование тиотепы, которая проникает через гематоэнцефалический барьер, в режиме высокодозной химиотерапии может являться профилактикой ЦНС-рецидивов, которые в свою очередь часто случаются у больных, не достигших хорошего ответа на индукционный этап лечения [24].

Группа авторов из Финляндии в своей работе предложила использование тройной ауто-ТГСК у пациентов с наихудшим ответом на предшествующую терапию. Однако эта концепция потерпела неудачу. Из 6 больных, получивших тройную ТГСК, дальнейшая прогрессия развилась у 4, а 2 пациента погибли от токсичности терапии. Таким образом, авторы сделали вывод, что необходима разработка другой концепции терапии для этих пациентов [26].

Таким образом, наш метаанализ продемонстрировал, что достижение хорошего ответа на индукционный этап терапии является важным компонентом успеха в лечении пациентов с НБ группы высокого риска, хотя не во всех исследованиях было показано однозначное влияние на показатели БСВ и ОВ. Однако максимальное сокращение опухолевой массы может улучшить отдаленные результаты терапии у этих больных, а пациенты с плохим ответом на индукцию, возможно, являются кандидатами для интенсификации индукции или внедрения других методов терапии, направленных на преодоление резистентности опухолевых клеток, включая более интенсивную программу консолидации и постконсолидационной терапии.

### Ограничения

Наше исследование имеет несколько ограничений. Основным из них является тот факт, что дизайн большей части включенных исследований был разработан для оценки исходов в иных группах, и сравнение БСВ и ОВ у пациентов с различным ответом на индукционный этап терапии не являлось первичной конечной точкой этих работ. Размеры выборки некоторых включенных исследований были небольшими, а продолжительность периода наблюдения для части работ была менее 5 лет. Клиническая неоднородность исследований (различный процент включенных пациентов с локальными стадиями) и риск систематической ошибки также снижали уровень доказательств. Часть пациентов в работах F. Berthold 2017 г. и 2020 г. могла быть общей для обоих исследований,

и этот факт мог привести к некоторому смещению при оценке подгруппы GPOH. Таким образом, некоторые результаты могут быть недостаточными. Кроме того, пациенты получали различные режимы ПХТ с различной длительностью индукционной терапии, различные режимы высокодозной химиотерапии, а часть больных получала также иммунотерапию, что в целом могло повлиять на исход заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в нашей работе метаанализ пациентов с НБ группы высокого риска является первой в мире попыткой оценить связь ответа на индукционную терапию с выживаемостью путем проведения систематического анализа литературы. Сильной стороной нашего исследования является значительный объем выборки (3431 пациент), мультицентровый характер значительной части исследований и проведенный расширенный анализ чувствительности, в рамках которого рассмотрены все важные подгруппы пациентов и оценен уровень доказательств в каждой из них.

Кроме того, статьи, не соответствующие критериям включения в метаанализ (например, в связи с отсутствием четкого разделения на CR, VGPR, PR и т. д., оценкой ответа после нескольких линий терапии, оценкой ответа только с использованием полуколичественной системы по данным сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-МЙБГ (Curie scoring), более ранней датой публикации и/или возможностью включения данных из предшествующих публикаций в другие исследования, описанные в метаанализе, и т. д.), также продемонстрировали, что достижение лучшего ответа с полной санацией метастатических очагов и/или наличием не более 2 очагов по данным Curie scoring при проведении сцинтиграфии с МЙБГ после завершения этапа индукционной терапии имело положительное влияние на долгосрочную выживаемость [15, 30–38].

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

## Литература

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2081–91. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.008
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 16078: 1–22. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369 (9579): 2106–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999; 341: 1165–73.
- Perel Y., Valteau-Couanet D., Michon J., Lavrand F., Coze C., Bergeron C., et al. Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use. *Arch Pediatr* 2004; 11 (7): 834–42. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., et al. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer* 2019; 112: 66–79. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.02.003
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P., et al. 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
- Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
- Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–6.
- Schünemann H.J., Mustafa R.A., Brozek J., Santesso N., Bossuyt P.M., Steingart K.R., et al. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies—from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol* 2019; 111: 69–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.02.003
- Park J.R., Villablanca J.G., London W.B., Gerbing R.B., Haas-Kogan D., Ad-kins E.S., et al. Outcome of high-risk stage 3 neuroblastoma with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (1): 44–50. DOI: 10.1002/pbc.21784
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 422–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.011
- 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
- Moreno L., Vaidya S.J., Schrey D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Kearns P.R., et al. European Neuroblastoma Study Group and the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) (formerly UKCCSG). Long-term analysis of children with metastatic neuroblastoma treated in the ENSG5 randomised clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (4): e27565. DOI: 10.1002/pbc.27565
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEL High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309
- Feng J., Cheng F., Leung A., Lee V., Yeung E., Lam H.C., et al. Upfront consolidation treatment with 131 I-mlbG followed by myeloablative chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Investig* 2020; 4 (3): 168–77. DOI: 10.1002/ped4.12216
- Trahair T.N., Vowels M.R., Johnston K., Cohn R.J., Russell S.J., Neville K.A., et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (8): 741–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705809
- Yamazaki F., Yamasaki K., Kiyotani C., Hashii Y., Shioda Y., Hara J., et al. Thiotepa-melphalan myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (6): e28896. DOI: 10.1002/pbc.28896
- Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W., et al. Incorporation of high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol* 2017; 10 (1): 108. DOI: 10.1186/s13045-017-0477-0

24. De Ioris M.A., Contoli B., Jenkner A., De Pasquale M.D., Serra A., De Sio L., et al. Comparison of two different conditioning regimens before autologous transplantation for children with high-risk neuroblastoma. *Anticancer Res* 2012; 32 (12): 5527–33.
25. 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
26. Saarinen-Pihkala U.M., Hovi L., Koivusalo A., Jahnukainen K., Karikoski R., Sariola H., et al. Thiopeta and melphalan based single, tandem, and triple high dose therapy and autologous stem cell transplantation for high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1190–7. DOI: 10.1002/xbc.24173
27. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 746–55. DOI: 10.1001/jama.2019.11642
28. Cheung N.V., Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (6): 1050–8. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.6.1050
29. Kushner B.H., Kramer K., LaQuaglia M.P., Modak S., Yataghene K., Cheung N.V. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4888–92. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.101
30. Proust-Houdemont S., Pasqualini C., Blanchard P., Dufour C., Benhamou E., Goma G., et al. Busulfan–melphalan in high-risk neuroblastoma: the 30-year experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (8): 1076–81. DOI: 10.1038/bmt.2016.75
31. Saito Y., Urashima M., Takahashi Y., Ogawa A., Kiyotani C., Yuza Y., et al. Effect of high-dose chemotherapy plus stem cell rescue on the survival of patients with neuroblastoma modified by *MYCN* gene gain/amplification and remission status: a nationwide registration study in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (9): 2173–82. DOI: 10.1038/s41409-021-01303-z
32. Verdeguer A., Muñoz A., Cañete A., Pardo N., Martínez A., Donat J., et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients: a report of the Spanish working party for BMT in children (Getmon). *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21 (6): 495–504. DOI: 10.1080/08880010490477284
33. Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., et al. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 977–81. DOI: 10.1002/xbc.24713
34. Yanik G., Naranjo A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Nadel H., Gelfand M.J., et al. Impact of post-induction Curie scores as prognostic marker in high risk neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: S107. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.131
35. Decarolis B., Schneider C., Hero B., Simon T., Vollard R., Roles F., et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne inter-score comparison study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7): 944–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8794
36. Yanik G., Parisi M., Naranjo A., Nadel H., Gelfand M., Park J., et al. Validation of Postinduction Curie Scores in High-Risk Neuroblastoma: A Children's Oncology Group and SIOPEN Group Report on SIOPEN/HR-NBL1. *J Nucl Med* 2018; 59 (3): 502–8. DOI: 10.2967/jnumed.117.195883
37. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A., Brock P., Luksch R., Castel V., et al., SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0
38. Kushner B., Modak S., Kramer K., LaQuaglia M., Yataghene K., Basu E., et al. Striking dichotomy in outcome of *MYCN*-amplified neuroblastoma in the contemporary era. *Cancer* 2014; 120 (13): 2050–9. DOI: 10.1002/cncr.28687