

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

Ранние результаты применения протокола NB-HR-2018 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская¹, Н.В. Минаковская¹, О.А. Мишкова¹, Н.Е. Конопля²¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесной

Разработка новых критериев для оптимизации терапии нейробластомы группы высокого риска и внедрение новых подходов к ее лечению являются актуальной проблемой современной детской онкологии. Цель исследования: разработка и внедрение новых критериев высокой и ультравысокой группы риска, внедрение использования тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве терапии консолидации для пациентов с нейробластомой группы высокого риска, оценка переносимости данного подхода к терапии. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В 2018 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) был разработан и внедрен протокол NB-HR-2018 с определением новых критериев для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Лечение по новому протоколу получили 23 пациента, 20 из них была выполнена аутологичная ТГСК. Группу сравнения составили 56 пациентов группы высокого риска, получавших терапию по протоколу NB 2004. Применение данного метода достоверно снижает количество рецидивов/частоту прогрессии основного заболевания ($p = 0,047$) и в группе с тандемной ТГСК имеется тенденция к улучшению бессобытийной выживаемости ($56 \pm 12\% \text{ vs } 36 \pm 6\%$; $p = 0,445$). Использование новых критериев для группы высокого риска и новых подходов к терапии (тандемная аутологичная ТГСК) является целесообразным, так как достоверно снижает частоту рецидивов заболевания и удовлетворительно переносится.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пролесковская И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 51–58. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

Early results of treatment in accordance with the NB-HR-2018 protocol in patients with high-risk neuroblastoma in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya¹, N.V. Minakovskaya¹, O.A. Mishkova¹, N.E. Konoplya²¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk District, Belarus²The N.N. Alexandrov National Cancer Center, Lesnoy, Minsk District, Belarus

The development of new criteria for high-risk neuroblastoma treatment optimization and the introduction of new approaches to its management are a pressing problem in modern pediatric oncology. In this study, we aimed to develop and implement new high-risk and ultra-high-risk criteria, introduce tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients as well as to assess patient tolerability of this treatment. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. In 2018, a new protocol called NB-HR-2018 was developed and implemented at the Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (Belarus) that included new criteria defining high-risk groups. Twenty-three patients were treated according to the new protocol, with 20 of them receiving autologous HSCT. The comparison group included 56 high-risk patients who had undergone treatment in accordance with the NB 2004 protocol. Tandem auto-HSCT significantly reduces the rates of underlying disease relapse/progression ($p = 0.047$) and demonstrates better event-free survival rates ($56 \pm 12\% \text{ vs } 36 \pm 6\%$; $p = 0.445$). The use of the new high-risk criteria and the new treatment method (tandem autologous HSCT) is concluded to be a reasonable approach since it significantly reduces disease relapse rates and is well tolerated by the patients.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, tandem hematopoietic stem cell transplantation

Proleskovskaya I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 51–58. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

Нейробластома, развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста и встречается в 7–10% всех злокачественных новообразований у детей [1, 2]. Ежегодно диагностируются 16–18 первичных пациентов в Республике

Беларусь [3]. Прогноз заболевания зависит от терапевтической группы риска, которая определяется стадией заболевания, возрастом пациента, биологическими характеристиками опухоли [4]. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов группы высокого риска на протоколе NB 2004m,

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.01.2024

Принята к печати 08.07.2024



EDN: DGDFTW

Контактная информация:

Пролесковская Инна Витальевна, канд. мед. наук, доцент, заместитель директора по клинической работе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

E-mail: proleskai@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 19.01.2024

Accepted 08.07.2024

Correspondence:

Inna V. Proleskovskaya, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Deputy Clinical Director of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Belarus

Address: 43 Frunzenskaya St., Borovlyany 223053, Minsk District, Belarus
E-mail: proleskai@mail.ru

который применялся для лечения пациентов с нейробластомой с 2008 по 2017 г., в Республике Беларусь составила 38% [5]. Основной причиной неудач терапии являлись рецидивы и прогрессия основного заболевания. Разработка новых критериев для определения группы высокого риска и внедрение новых подходов к лечению для данной категории пациентов являются актуальной проблемой современной детской онкологии.

Цель исследования – определение эффективности использования тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве консолидации для пациентов с нейробластомой группы высокого риска, оценка переносимости и безопасности данного подхода к терапии. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2018 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) был разработан и внедрен протокол NB-HR-2018 для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. В основу протокола были положены новые критерии для выделения пациентов группы высокого риска, разработанные на основе собственных результатов лечения по предыдущему протоколу NB 2004m и данных литературы.

Критериями отнесения пациента к группе высокого риска в данном протоколе являются:

- стадии II–IV и IVs *MYCN*-амплифицированной нейробластомы;
- стадия IV без амплификации *MYCN* у пациентов > 18 месяцев на момент постановки диагноза;
- стадия IV без амплификации *MYCN* у пациентов 12–18 месяцев при наличии одного из следующих факторов: неблагоприятная гистология, индекс ДНК, равный 1, наличие сегментарных и структурных аберраций.

Таким образом, была сужена группа высокого риска по сравнению с протоколом NB 2004m и расширена группа наблюдения (к ней отнесли пациентов со стадией I *MYCN*-позитивной нейробластомы; пациентов со стадией IV нейробластомы до 18 месяцев с отсутствием следующих параметров: неблагоприятная гистология, индекс ДНК, равный 1, наличие сегментарных и структурных аберраций, *MYCN*-амплификации).

Протокол NB-HR-2018 включал в себя такую же индукционную терапию, как и протокол NB 2004m, чередование блоков N5 и N6, где после 4-го либо 6-го блока полихимиотерапии (ПХТ) выполнялось

оперативное лечение при отсутствии выраженных факторов хирургического риска. Если пациент имел выраженные факторы хирургического риска, то для сохранения временных параметров выполнения протокола операция могла быть перенесена на пост-трансплантационный период. После завершения индукционной терапии производилась оценка ответа на терапию.

При полном ответе (ПО) первичная опухоль и метастазы отсутствуют, места, не пораженные на момент постановки диагноза, остаются интактными.

Частичный ответ (ЧО): первичная опухоль – уменьшение > 50%, метастазы – уменьшение всех доступных измерению очагов > 50%, кости и костный мозг (КМ) – уменьшение числа позитивных очагов > 50%; не более одной точки КМ (один позитивный аспират КМ или биопсия позволительны для ЧО, если это репрезентативное снижение числа позитивных точек на момент диагностики) с опухолевыми клетками (если имеет место уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза). Места, не пораженные на момент постановки диагноза, остаются не пораженными, нет признаков прогрессии болезни; > 50% уменьшения скелетных очагов патологического накопления метайодбензилгуанидина (МЙБГ) (критерии INRG).

Если пациент не соответствовал критериям достаточного ответа, ему не предлагалась консолидирующая терапия, для усиления индукции он получал 2 блока TVD (топотекан, винкристин, доксорубин). После этого еще раз проводили оценку ответа на терапию и, если критерии ЧО не достигались, пациент исключался из протокола и переводился на индивидуальную схему лечения.

Критерии достаточного ответа опухоли на терапию для начала этапа консолидации в данном протоколе следующие:

- наличие полной или частичной ремиссии по первичной опухоли, по метастазам либо редукция > 50% метастатических поражений и наличие менее 3 позитивных костных очагов по данным исследования с МЙБГ (не более 3 баллов по системе Curie);
- наличие полной морфологической ремиссии по КМ (2 аспирата КМ, 2 трепанобиопсии КМ);
- отрицательная минимальная остаточная болезнь (МОБ) в КМ ($TH \leq 0,0002$, $RHOX2B = 0$) после окончания индукционной терапии (согласно ранее проведенным собственным исследованиям) [6, 7].

Консолидирующее лечение представлено высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с последующей ауто-ТГСК (моно или тандемной). Для пациентов с II и III стадиями МYC-N использовалась ауто-ТГСК в монорежиме, в качестве кондиционирования выступала схема BuMeI (бусульфид внутривенный в виде 2-часовой инфузии каждые 6 ч в течение 4 (или 5)

дней подряд через центральный венозный катетер (дозировка в соответствии с весом пациента) с контролем терапевтической концентрации и короткое внутривенное введение мелфалана в дозе 140 мг/м²). Для пациентов с IV стадией болезни использовалось проведение тандемной ауто-ТГСК. В качестве режима кондиционирования при выполнении первой ауто-ТГСК использовалась высокодозная тиотепа (900 мг/м²), при второй – схема BuMel. Схема лечения пациентов группы высокого риска представлена на рисунке 1.

После проведения терапии консолидации пациенты наблюдались в условиях консультативно-поликлинического отделения. Дифференцировочная терапия 13-цис-ретиноевой кислотой с 2018 г. в монорежиме не используется. В Республике Беларусь применение постконсолидационной иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой группы высокого риска не является стандартом лечения (препарат не зарегистрирован в стране, не включен в Республиканский формуляр лекарственных средств). Только 3 пациента полностью получили постконсолидационную терапию динутуксимабом бета.

С 2018 г. по 1 октября 2022 г. лечение по протоколу NB-HR-2018 получили 23 пациента. Результаты лечения оценены на 1 октября 2022 г. Для оценки токсичности и переносимости тандемной ауто-ТГСК была выбрана группа сравнения из 63 пациентов,

получивших ауто-ТГСК в монорежиме по протоколу NB 2004m с 2008 по 2017 г. Пациенты группы сравнения были рестратифицированы по новым критериям группы высокого риска. Этим критериям соответствовали 56 пациентов (протокол NB 2004m), данная группа впоследствии использовалась для оценки результатов лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows XP Professional. Для оценки достоверности различий были использованы тест χ^2 , критерий Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана–Майера, их сравнение – с использованием теста log-rank. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С февраля 2018 г. по 1 октября 2022 г. лечение по новому протоколу получили 23 пациента, из них консолидация выполнена 20 (87%) пациентам, 3 (13%) ребенка были исключены из протокола. Два пациента не достигли ПО и/или ЧО и были переведены на схему TVD, однако и в этом случае положительный результат не был достигнут, и пациенты были переведены на индивидуальную схему. Еще 1 пациент имел прогрессирование основного заболевания в течение 3 нед после оперативного лечения. Все эти пациенты имели IV стадию заболевания, множественное

Рисунок 1

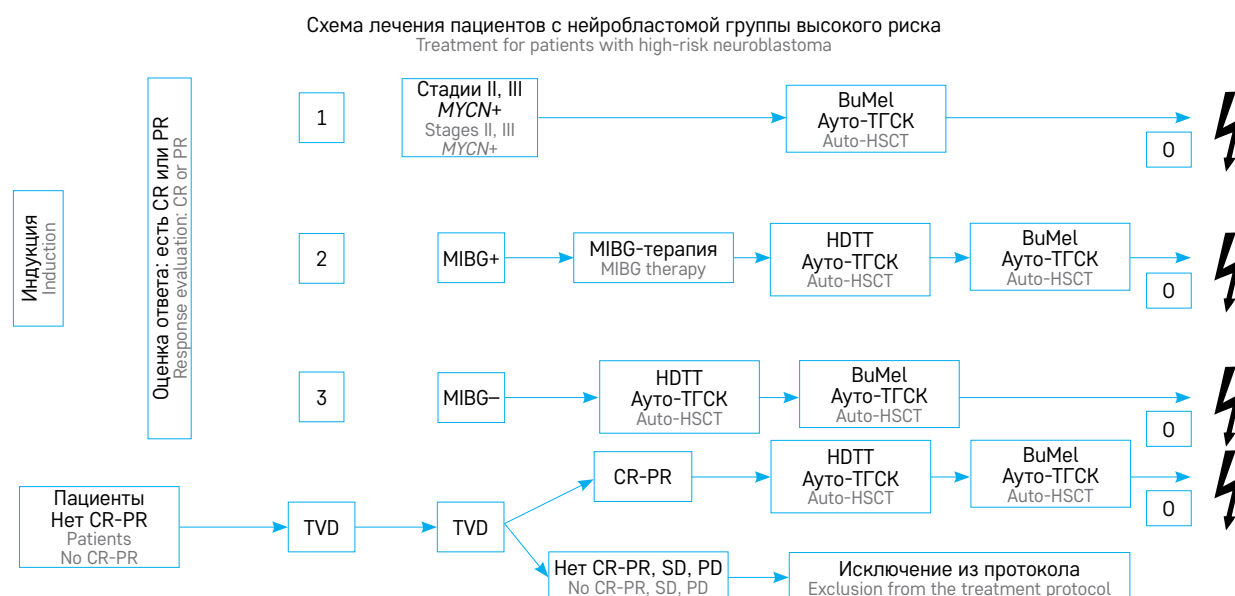
Дизайн исследования NB-HR-2018

CR – ПО; PR – ЧО; SD – стабилизация болезни; PD – прогрессия заболевания; TVD – блок ПХТ (топотекан, винкритстин, доксорубин); HDTT – кондиционирование с использованием высокодозной тиотепа; BuMel – кондиционирование с использованием бусульфана и мелфалана; MIBG+/- – исследование с МИБГ, меченным йодом-123, позитивное/негативное; O – оперативное лечение, если оно не было выполнено до ауто-ТГСК

Figure 1

NB-HR-2018 Study Design

CR – complete response; PR – partial response; SD – stable disease; PD – progressive disease; TVD – chemotherapy with topotecan, vincristine, doxorubicin; HDTT – conditioning with high-dose thiotepe; BuMel – conditioning with busulfan and melphalan; MIBG+/- – a study with iodine-123-labeled metaiodobenzylguanidine, positive/negative; O – surgery in case it was not performed before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)



поражение костей и КМ в дебюте болезни; возраст 20, 22 и 36 месяцев; 2 из них имели *MYCN*-амплификацию и 1 – *del1p*.

Характеристика группы: мальчики – 13 (65%), девочки – 7 (35%). Медиана возраста – 3,13 (0,8–7,55) года. *MYCN*-позитивными были 7 (35%) пациентов. После окончания индукционной терапии 12 (60%) пациентов имели ПО или очень хороший ЧО (ОХЧО), 8 (40%) пациентов – ЧО.

Для 18 пациентов планировалось проведение тандемной ауто-ТГСК. Два пациента получили только 1 ауто-ТГСК, так как имели рецидив/прогрессию заболевания после нее. МИБГ-терапию до ауто-ТГСК получили 7 пациентов.

Во всех случаях для проведения ауто-ТГСК использовались периферические стволовые клетки.

В таблицах 1, 2 приведена характеристика трансплантата для ауто-ТГСК 1 и ауто-ТГСК 2, а также для группы сравнения.

Таким образом, по основным характеристикам трансплантаты были сопоставимы.

Медиана времени между первой и второй ауто-ТГСК составила 78 (57–252) дней. У 1 пациента имел место рост МОБ после первой ауто-ТГСК, без признаков рецидива по данным визуализирующих методов. Ему было проведено 2 блока ПХТ (TVD), которые позволили достичь негативной МОБ и выполнить вторую ауто-ТГСК.

Демографическая характеристика исследуемой группы и группы сравнения приведена в таблице 3.

Таким образом, по основным демографическим параметрам группы были сопоставимы.

Таблица 1

Характеристика трансплантата по ядросодержащим клеткам ($\times 10^8/\text{кг}$)

Table 1

Nucleated cell count in the graft ($\times 10^8/\text{kg}$)

Перцентили Percentiles	Ауто-ТГСК 1 (n = 20) Auto-HSCT 1 (n = 20)	Ауто-ТГСК 2 (n = 18) Auto-HSCT 2 (n = 18)	Ауто-ТГСК в монорежиме (n = 56) Single auto-HSCT (n = 56)	p-value
Минимум Minimum	1,80	1,78	1,31	
25%	2,90	3,25	2,50	
Медиана Median	4,25	4,10	3,40	0,35
75%	6,05	6,77	4,65	
Максимум Maximum	7,40	10,00	8,30	

Таблица 2

Характеристика трансплантата по CD 34⁺-клеткам ($\times 10^6/\text{кг}$)

Table 2

CD 34⁺ cell count in the graft ($\times 10^6/\text{kg}$)

Перцентили Percentiles	Ауто-ТГСК 1 (n = 20) Auto-HSCT 1 (n = 20)	Ауто-ТГСК 2 (n = 18) Auto-HSCT 2 (n = 18)	Ауто-ТГСК в монорежиме (n = 56) Single auto-HSCT (n = 56)	p-value
Минимум Minimum	2,30	2,30	2,30	
25%	3,38	3,60	3,60	
Медиана Median	4,90	4,93	4,93	1,0
75%	11,00	6,55	6,55	
Максимум Maximum	17,80	17,40	17,40	

Таблица 3

Демографическая характеристика групп пациентов

Table 3

Demographic characteristics of the patients

Параметр Parameter	Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)	Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)	p-value
Всего, n (%) Total, n (%)	20 (100,0)	56 (100,0)	
Пол, n (%) Gender, n (%)			
Мальчики Boys	13 (65)	32 (57,1)	0,539
Девочки Girls	7 (35)	24 (42,9)	
Возраст, годы Age, years			
Минимум Minimum	0,82	0,62	
Медиана Median	3,13	2,85	0,879
Максимум Maximum	7,55	7,71	

Оценка ранних результатов терапии проведена по состоянию на 01.10.2022. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе тандемной ТГСК составила 56%, в группе сравнения – 36%, таким образом, имеется тенденция к лучшей выживаемости пациентов из группы тандемной ауто-ТГСК ($p = 0,445$) (рисунок 2). Медиана наблюдения для пациентов без событий в группе тандемной ауто-ТГСК составила 3,2 года, в группе сравнения – 10,3 года.

В таблице 4 представлена характеристика основных событий, где можно отметить уменьшение количества рецидивов в группе с тандемной ауто-ТГСК на 25% (35% против 60,7%), данные статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Оценка токсичности III и IV степени при проведении тандемной ауто-ТГСК и в группе сравнения приведена в таблице 5.

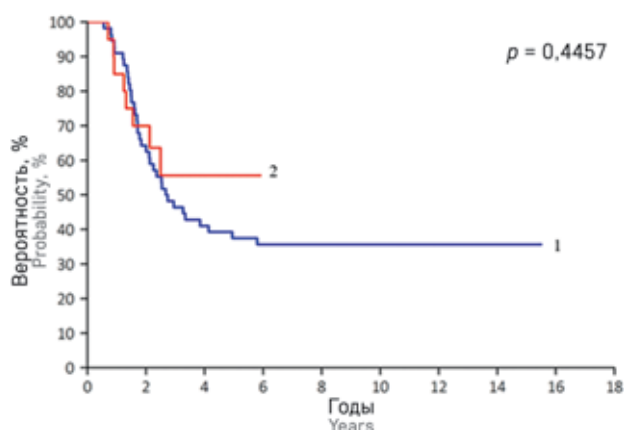
Токсичность после проведения тандемной ауто-ТГСК (оценивалась по второй ауто-ТГСК) и в группе сравнения (ауто-ТГСК в монорежиме) оценивалась по шкале CTCAE 5.0. Таким образом, в 2 группах ожидаемо отмечалась высокая гематологическая токсичность, на втором месте – токсичность для органов желудочно-кишечного тракта и на третьем – инфекционная токсичность. В обеих группах отмечалось по 1 случаю смерти вследствие токсичности от ауто-ТГСК. В группе с одной ауто-ТГСК это была 1 (1,6%) смерть от инфекционной токсичности, связанная с развитием тяжелой аденовирусной пневмонии. В группе с тандемной ауто-ТГСК – 1 (2,9%) случай развития сверхтяжелой веноокклюзионной болезни печени (без ответа на введение дефибротида), что послужило причиной смерти пациента. Статистически достоверная разница между 2 группами пациентов по оцениваемым видам токсичности

Рисунок 2

БСВ пациентов с нейробластомой
1 – ауто-ТГСК в монорежиме (протокол NB 2004m), $n = 56$, без событий – 20, $36 \pm 6\%$; 2 – тандемная ауто-ТГСК (протокол NB-HR-2018), $n = 20$, без событий – 12, $56 \pm 12\%$

Figure 2

Event-free survival of the patients with neuroblastoma
1 – single auto-HSCT (the NB 2004m protocol), $n = 56$, 20 patients – no events, $36 \pm 6\%$; 2 – tandem auto-HSCT (the NB-HR-2018 protocol), $n = 20$, 12 patients – no events, $56 \pm 12\%$



была зафиксирована только для инфекционной токсичности, что, скорее всего, связано с улучшением опыта команды трансплантологов по ведению тяжелого цитопенического синдрома. Что касается гематологической токсичности, не обнаружено достоверного увеличения длительности тромбоцитопении и нейтропении у пациентов, перенесших тандемную ауто-ТГСК (рисунок 3). Медиана длительности нейтропении в обеих группах составила 11 дней ($p = 1$), медиана длительности тромбоцитопении в группе ауто-ТГСК в монорежиме – 15 дней, в группе тандемной ауто-ТГСК – 14 дней ($p = 0,68$).

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что выполнение тандемной ауто-ТГСК является процедурой с приемлемой токсичностью и удовлетворительной переносимостью. Применение данного метода достоверно снижает количество рецидивов/частоту прогрессии основного заболевания, и в группе с тандемной ауто-ТГСК имеется тенденция к улучшению БСВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейробластома – одно из немногих злокачественных новообразований, при которых была доказана эффективность ауто-ТГСК. Это может быть связано с увеличением дозы нескольких химиотерапевтических агентов, а не с эффектом ауто-ТГСК. Также, возможно, что трансплантированные аутологичные иммунные эффекторные клетки способны распознавать и уничтожать опухоль после изменений, вызванных режимом лечения, таких как презентация нового опухолеспецифического антигена или устранение ингибирующих опухолеассоциированных макрофагов в микроокружении [8].

«Золотым стандартом» в США, Западной Европе и России для лечения пациентов группы высокого риска является следующий подход: проведение индукционной терапии, оперативного лечения, консолидирующей терапии в виде ВДПХТ и ауто-ТГСК в монорежиме, далее следует этап постконсолидации в виде иммунотерапии анти-GD2-антителами [9, 10].

Различные исследовательские группы в США и Европе изучают эффективность использования тандемной ауто-ТГСК для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. В печати имеются данные о последнем из рандомизированных исследований группы COG Julie R. Park (2016), включавшем в себя 652 пациента с впервые установленной нейробластомой высокого риска, которые получили 6 циклов индукционной ПХТ, включая 2 первых цикла топотекана/циклофосфана с последующим забором периферических стволовых клеток. Рандомизация происходила на момент окончания индукции на одну ВДПХТ СЕМ или тандемную (ТС:СЕМ). Пациенты высо-

кого риска без *MYCN*-амплификации с III стадией старше 18 месяцев и с IV стадией от 12 до 18 месяцев без рандомизации получали только 1 стандартную ауто-ТГСК.

Были рандомизированы 355 пациентов (СЕМ – 179; ТС:СЕМ – 176) и 27 без рандомизации

получали СЕМ. Иммунотерапию, согласно исследованию COG, получали 249 нерандомизированных пациентов. Результаты проведенного исследования представлены в *таблице 6*. Было сделано заключение, что тандемная миелоаблативная консолидация

Таблица 4
Характеристика событий в группах сравнения

Table 4
Events in the compared groups

Событие Event	Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)		Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)		p-value
	n	%	n	%	
Всего Total	56	100,0	20	100,0	
Смерть в ремиссии Death in remission	1	1,8	1	5,0	0,4408
Вторичные опухоли Secondary tumors	1	1,8	0	0,0	0,5475
Рецидивы/прогрессия Relapse/progression	34	60,7	7	35,0	0,0477
Без событий No events	20	35,7	12	60,0	0,0590

Таблица 5
Частота значимых эпизодов токсичности (III и IV степени)

Table 5
The rate of significant toxicity (grades III and IV)

Токсичность Toxicity	Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)		Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)		p-value
	n	%	n	%	
Всего Total	20	100,0	56	100,0	
Гематологическая Hematologic	20	100,0	51	91,1	0,167
Дерматологическая Skin	1	5,0	0	0,0	0,092
Желудочно-кишечная Gastrointestinal	10	50,0	29	51,8	0,891
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	0	0,0	2	3,6	0,392
Инфекционная Infections	6	30,0	32	57,1	0,037
Легочная Pulmonary	0	0,0	1	1,8	0,547
Надпочечниковая Adrenal	0	0,0	1	1,8	0,547
Веноокклюзионная болезнь печени Hepatic veno-occlusive disease	1	5,0	0	0,0	0,092
Почечная Renal	0	0,0	1	1,8	0,547
Печеночная Hepatic	2	10,0	3	5,4	0,472

Рисунок 3
Длительность тромбоцитопении (А) и нейтропении (Б), дни

Figure 3
The duration of thrombocytopenia (A) and neutropenia (Б), days

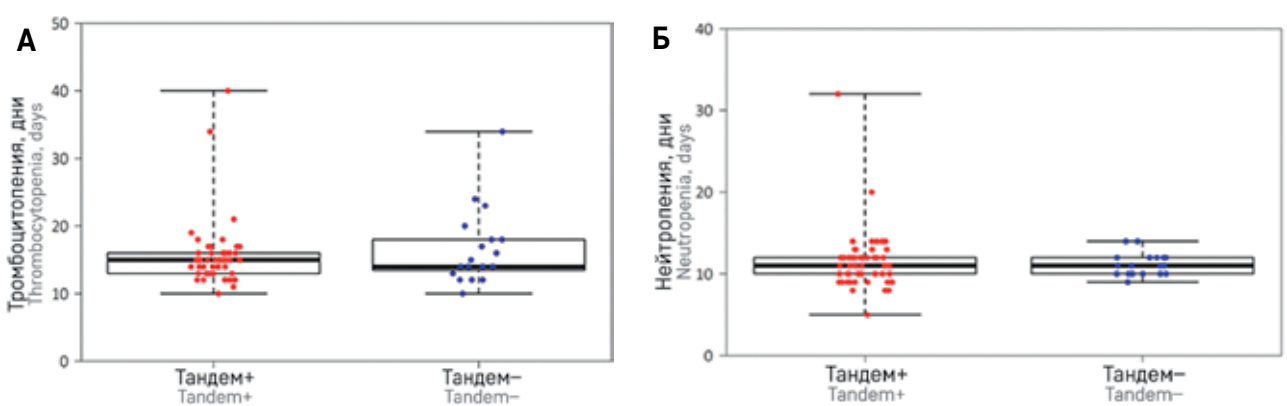


Таблица 6
Результаты исследования группы COG

Table 6
COG study results

Когорта Cohort	n	Трехлетняя БСВ, % Three-year EFS, %	p-value	Трехлетняя ОВ, % Three-year OS, %	p-value
CEM	179	48,8 ± 4,0		69,0 ± 3,6	
TC:CEM	176	61,8 ± 4,1	0,0082	73,8 ± 3,7	0,2563
Иммунотерапия Immunotherapy					
CEM	129	55,4 ± 4,6		75,7 ± 3,9	
TC:CEM	120	73,7 ± 4,4	0,0009	86,3 ± 3,4	0,0158

улучшает результаты лечения группы пациентов с нейробластомой высокого риска, особенно при использовании постконсолидационной иммунотерапии (Clinical trial information: NCT00567567 [11]).

Julie R. Park, проанализировав эти результаты в 2019 г. [12], приходит к тому же выводу по прошествии 3 лет после рандомизации: БСВ для пациентов из группы тандемной ауто-ТГСК – 61,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 54,3–68,9) и для пациентов из группы с одной ауто-ТГСК – 48,4% (95% ДИ 41,0–55,7).

Трехлетняя БСВ и общая выживаемость (ОВ) для тех, кто получил иммунотерапию, выше в группе тандемной ауто-ТГСК по сравнению с группой с одной ауто-ТГСК (БСВ: 73,3% (95% ДИ 65,2–81,3) vs 54,7% (95% ДИ 46,1–63,3); $p = 0,004$; ОВ: 84,0% (95% ДИ 77,3–90,7) vs 73,5% (95% ДИ 65,8–81,1); $p = 0,04$).

В Европе группа из Франции использовала тандемную ауто-ТГСК для лечения пациентов группы ультравысокого риска, которая определялась следующим образом: IV стадия на момент постановки диагноза или в рецидиве, возраст старше 1 года на момент постановки диагноза, меньше чем 40 на момент окончания индукции по метастазам (уменьшение меньше чем на 50% объема метастатического поражения) и более 3 очагов патологического накопления МЙБГ после 2 линий терапии у пациентов младше 10 лет либо отсутствие полной ремиссии по метастазам у пациентов старше 10 лет после первой линии химиотерапии. В последние годы возраст 10 лет был изменен на возраст 5 лет. Так, в группе ультравысокого риска с вышеупомянутыми критериями при стандартной терапии для высокого риска 3-хлетняя БСВ составила 15%, тогда как использование для этой категории больных тандемной ауто-ТГСК (высокодозная тиотепа – первая ауто-ТГСК, через 2 мес схема ViMeI – вторая ауто-ТГСК) увеличило ее до 37%. Токсичность при использовании 2 режимов была приемлемой, однако после применения схемы ViMeI отмечалась более продолжительная тромбоцитопения [13].

Тандемная ауто-ТГСК в данном исследовании привела к статистически значимому улучшению БСВ

по сравнению с однократной трансплантацией у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Эти результаты согласуются с данными более ранних исследований, демонстрирующих, что индукционная химиотерапия с последующей консолидацией аутологичным трансплантатом улучшает БСВ по сравнению с менее интенсивной консолидацией [4, 14, 15] и что дальнейшая интенсификация консолидации приносит пользу некоторым пациентам.

Было обнаружено, что использование при нейробластоме GD2-направленных антител в сочетании с цитокинами и изотретиноином является эффективным способом устранения МОБ, сохранявшейся после консолидационной терапии [9]. Данный подход стал стандартом лечения для постконсолидационной терапии.

Чтобы предоставить данные, соответствующие современным стандартам лечения нейробластомы высокого риска, был проведен апостериорный анализ среди рандомизированных пациентов, которые также получали постконсолидационную иммунотерапию. Тандемная трансплантация была связана с улучшением как БСВ, так и ОВ, что позволяет предположить, что вторая трансплантация может быть эффективной для снижения опухолевой нагрузки в начале иммунотерапии.

Качество жизни пациентов, проходящих терапию нейробластомы высокого риска, и их семей значительно ухудшается из-за частых и длительных госпитализаций. Ожидается, что терапия нейробластомы высокого риска будет связана с долгосрочной токсичностью, включая нарушения слуха, дисфункцию почек, риск второго рака, бесплодие и нарушение роста [8, 16, 17]. Будущие исследования, описывающие распространенность этих и других долгосрочных заболеваний, необходимы. Будет важно сравнить долгосрочные результаты у лиц, получивших однократную и тандемную консолидацию. Кроме того, идентификация новых групп пациентов с более благоприятным прогнозом на основе вновь выявленных клинических или биологических особенностей может устранить необходимость тандемной консолидации у некоторых пациентов в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь применение постконсолидационной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска не является стандартом лечения (препарат не зарегистрирован в стране, не включен в Республиканский формуляр лекарственных средств). Использование новых критериев для группы высокого риска и новых подходов к терапии (тандемная ауто-ТГСК) является целесоо-

бразным, так как достоверно снижает частоту рецидивов заболевания и удовлетворительно переносится.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Proleskovskaya I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

Konoplya N.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Литература / References

- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P. F., et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Пролесковская И.В., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (1): 35–42. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-35-42 [Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021; 8 (1): 35–42. (In Russ.)].
- Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018; 119 (3): 282–90. DOI: 10.1038/s41416-018-0169-8
- Пролесковская И.В., Конопля Н.Е. Результаты лечения нейробластомы группы высокого риска у детей в Республике Беларусь. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2022; 8 (4): 389–98. [Proleskovskaya I.V., Konoplya N.E. Treatment results in children with high-risk neuroblastoma in the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2022; 8 (4): 389–98. (In Russ.)].
- Praliskouskaya I., Kustanovich A., Movchan L., Vashkevich E., Budanov A., Aleinikova O. Value of the MMD and MRD in Patients with Neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research. Anr Congress*, 13th–16th May 2014, Cologne, Germany. Abstracts. Pot. 119. P. 23.
- Praliskouskaya I., Pakhomava I., Romantsova A., Budanov O., Aleinikova O. Prognostic value of minimal residual disease in high-risk neuroblastoma group: protocol NB 2004m, end of induction. *ANR2018*, San Francisco, May 9th–12th, 2018. Abstract Book ANR 2018. P. 3.
- Cohen L.E., Gordon J.H., Popovsky E.Y., Gunawardene S., Duffey-Lind E., Lehmann L.E., Diller L.R. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (4): 502–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.218
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123
- Ladenstein R., Potschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): An international, randomized, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 500–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Lerner Cohn S., Hogarty M.D., et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr. LBA3).
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Lerner Cohn S., 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
- Pasqualini C., Dufour C., Goma G., Raquin M.-A., Lapiere V., Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan–melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 227–31.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al. Children's Cancer Group. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165–73. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601
- Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M., Imeson J., de Kraker J., Jones D.R. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomized trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (4): 348–57. DOI: 10.1002/pbc.20219
- Gurney J.G., Tersak J.M., Ness K.K., Landier W., Matthay K.K., Schmidt M.L. Children's Oncology Group. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2007; 120 (5): e1229–36. DOI: 10.1542/peds.2007-0178
- Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R., Ross Pinkerton C., Lewis I.J., Imeson J., et al. European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) (formerly UKCCSG). Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1135–40. DOI: 10.1002/pbc.24452