

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, А.В. Думачева¹, М.В. Телешова¹, Д.В. Шевцов²,
Т.В. Сергеева¹, А.М. Сулейманова², Р.А. Моисеенко¹, Ю.Н. Ликарь¹,
Кайлаш¹, С.Р. Варфоломеева²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Нейробластома (НБ) группы высокого риска, несмотря на мультимодальный подход к терапии (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и др.), характеризуется неудовлетворительными результатами лечения и низкими показателями долгосрочной выживаемости. Один из прогностических факторов в данной когорте пациентов – ответ на индукционную терапию. В статье представлен опыт интенсификации индукционной терапии у 12 пациентов с НБ группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию (смешанный ответ и стабилизация), получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, а также оценки ее влияния на прогноз заболевания. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Пациенты получали дополнительно два курса химиотерапии с включением ингибитора топоизомеразы I типа – топотекана. Данный режим интенсификации терапии продемонстрировал, что его применение выполнимо; ни в одном случае не было отмечено летального исхода, обусловленного токсичностью терапии. Основной профиль токсичности 3–4 степени – гематологическая. Улучшение ответа было достигнуто у 5 (41,6%) больных. Однако отдаленные результаты терапии оставались неудовлетворительными: 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 16,7% (95% ДИ 0,0–37,8); 3-летняя общая выживаемость – 50,0% (95% ДИ 21,7–78,3). Таким образом, интенсификация терапии у пациентов с НБ группы высокого риска и плохим ответом на стандартную индукционную терапию не улучшила результаты лечения.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, индукционная терапия, топотекан

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 19–28.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

Therapy intensification in high-risk neuroblastoma patients with poor response to standard induction: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

T.V. Shamanskaya¹, D.Y. Kachanov¹, A.V. Dumacheva¹, M.V. Teleshova¹, D.V. Shevtsov², T.V. Sergeeva²,
A.M. Suleimanova², R.A. Moiseenko¹, Y.N. Likar¹, Kailash¹, S.R. Varfolomeeva²

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow
² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

High-risk neuroblastoma (NB) is characterized by unsatisfactory treatment results and low probability of long-term survival despite the multimodal therapeutic approach (chemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, etc.). One of the prognostic factors in this cohort of patients is the response to induction therapy. The article presents the experience of the intensification of induction therapy in 12 patients with high-risk NB with a poor response (mixed response, stable disease) to standard induction therapy who received treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, assessing its impact on the prognosis of the disease. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Patients received an additional two courses of chemotherapy with the inclusion of a type I topoisomerase inhibitor topotecan (TCE – topotecan, cyclophosphamide, etoposide). This regimen of intensification of therapy has demonstrated its feasibility. The main grade 3–4 toxicity was hematologic. An improvement in response was achieved in 5/12 (41.6%) patients. However, long-term results of therapy remained unsatisfactory. The 3-year EFS was 16.7% (95% CI 0.0–37.8), the 3-year OS was 50.0% (95% CI 21.7–78.3). Thus, the intensification of therapy in patients with high-risk NB with a poor response to standard induction therapy did not improve treatment outcomes.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, induction therapy, topotecan

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 19–28.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 28.08.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 28.08.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya, MD, PhD, Scientific Secretary, Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Нейробластома (НБ) – наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста; в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей НБ составляет 8% [1]. Результаты лечения НБ группы высокого риска, несмотря на мультимодальный подход к терапии, включающий курсы интенсивной химиотерапии (ХТ), высокодозную ХТ и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), терапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ-терапию) и другие опции, остаются крайне неудовлетворительными [2, 3]. Прогностически важны возраст пациента на момент постановки диагноза, наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров (например, статус гена *MYCN*) и другие факторы [4–8]. Ответ на индукционную терапию, характеризующий *in vivo* чувствительность опухоли к противоопухолевым препаратам, влияет также на долгосрочную выживаемость [9–13]. Вопрос об интенсификации лечения при плохом ответе на индукционную терапию в настоящее время изучается и требует дальнейшего обсуждения с оценкой отдаленного прогноза в данной группе пациентов [14].

В представленной работе проведен анализ клинических данных, ответа со стороны опухоли, профиля токсичности и выживаемости у пациентов с НБ группы высокого риска с плохим ответом на стандартную индукционную терапию, получивших дополнительные курсы ХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В исследование были включены 12 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в период с 01.01.2012 по 31.12.2017 (72 мес.), у которых после проведения индукционной терапии по модифицированному протоколу NB 2004 был отмечен смешанный ответ или стабилизация согласно международным критериям оценки ответа на терапию при НБ [15]. Пациентов с констатированной прогрессией основного заболевания на этапе проведения или после окончания индукционной терапии в данное исследование не включали.

Проведена оценка демографической и клинической информации о пациентах на момент постановки диагноза, включая пол, возраст, анатомическую локализацию первичной опухоли, молекулярно-генетический профиль опухоли, оценку характера метастатического распространения процесса.

Первичная диагностика, проведенная на момент постановки диагноза, включала лабораторные и визуализационные методы исследования: определение уровня онкомаркеров (нейронспецифическая эналаза – НСЕ, ферритин, лактатдегидрогеназа – ЛДГ), рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов грудной, брюшной полостей и малого таза с контрастным усилением, сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МЙБГ); морфологическое исследование костного мозга (пункции выполняли из 4 точек; для детей старше 12 мес. дополнительно проводили трепанобиопсию из 2 точек).

Важным диагностическим методом, используемым для оценки первичного распространения опухоли и оценки ответа на проведенную терапию, была сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Перед ее выполнением требуется стандартная подготовка пациента: блокада щитовидной железы препаратами йода и отмена определенных лекарственных препаратов (более подробно правила подготовки описаны в Российском журнале детской гематологии и онкологии [16] и на сайте Европейского общества ядерной медицины [17]). Все пациенты, которым проводили исследование с использованием анестезиологического пособия, дополнительно соблюдали рекомендации врача-анестезиолога, включая голод за 6 ч до начала исследования.

Сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ выполняли на двухдетекторной гамма-камере *Discovery 670* ОФЭКТ/КТ (GE Healthcare, США) с использованием стандартных протоколов [18]. Исследование вели в режимах всего тела в передней и задней проекциях и головы в боковых проекциях приблизительно через 24 ч после внутривенного введения ^{123}I -МЙБГ через центральный или периферический катетер. После просмотра планарных изображений врач-радиолог принимал решение о необходимости выполнения протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ). Реконструкцию и анализ полученных планарных и совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ проводили на рабочих станциях *Xeleris* (GE Healthcare, США) и *HERMES Medical Imaging suite* (Hermes Medical Solutions, Стокгольм, Швеция).

Дополнительно проводили полуколичественную оценку очагов накопления ^{123}I -МЙБГ. При анализе полученных планарных сцинтиграмм выполняли не только визуальную/качественную, но и полуколичественную оценку патологических очагов накопления ^{123}I -МЙБГ. Используются две методики полуколичественной оценки, предложенные COG (*Children's Oncology Group*) и SIOPEN (*The International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma*)

[19]. В нашей работе мы применили полуколичественный метод оценки *Curie score*, предложенный COG [19], который отражает распространенность процесса и основан на подсчете количества баллов. Согласно этой методике тело пациента разделяют на 9 сегментов, а 10-й сегмент – это первичное образование. В зависимости от интенсивности/степени поражения исследуемого сегмента выставляют баллы – от 1 до 3 (максимальное количество баллов – 30).

Диагноз НБ устанавливали на основании международных критериев его постановки [15]:

- гистологическое исследование ткани опухоли (с выполнением иммуногистохимического исследования или без него);
- выявление клеток НБ в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии, и повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в моче и сыворотке крови.

Гистологический диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной гистологической классификации НБ (*International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC*) [20].

Проводили анализ молекулярно-генетических маркеров: статус гена *MYCN*, абберации *1p*. Для анализа статуса гена *MYCN* применяли методы флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статус локуса *1p* оценивался методом FISH. Оценка молекулярно-генетических маркеров проводили на ткани первичной опухоли или цитологических препаратах костного мозга (при доказанном морфологически поражении).

При оценке характера метастатического распространения опухоли выделяли следующие зоны поражения: костный мозг, кости, отдаленные лимфатические узлы, печень, кожа, центральная нервная система, орбита, легкие и плевра, другие локализации. Стадирование проводили в рамках Международной системы оценки распространенности процесса при НБ (*International Neuroblastoma Staging System – INSS*) [15].

Стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись согласно критериям модифицированного протокола NB-2004, разработанного Немецкой группой по лечению НБ [21]. Пациенты, стратифицированные в группу высокого риска, получали стандартную индукционную терапию, включая альтернирующие курсы ХТ по схеме N5 (винкристин, цисплатин, этопозид) и N6 (винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин). Детям первых 6 мес. жизни изначально проводили курсы N4 (винкристин, циклофосфамид, доксорубин). Ответ на терапию оценивали согласно международным

критериям оценки ответа у пациентов с НБ [15]. В рамках данных критериев выделены следующие варианты ответа: полный ответ (ПО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), частичный ответ (ЧО), смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование (таблица 1).

Следует отметить, что скintiграфия с ^{123}I -МИБГ не включена в критерии оценки ответа у пациентов с НБ по версии 1993 года. Тем не менее с учетом целей настоящей работы полуколичественная методика оценки результатов скintiграфии с ^{123}I -МИБГ *Curie score* была инкорпорирована в критерии оценки ответа, что позволило объективнее оценивать динамику со стороны метастатических очагов. При этом количество баллов при скintiграфии с ^{123}I -МИБГ после этапа индукционной терапии делили на количество баллов при инициальном исследовании. Если данное соотношение было равно 0,

Таблица 1

Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой [15]

Table 1

Response criteria of neuroblastoma patients [15]

Ответ Response	Первичная опухоль Primary tumor	Метастатические очаги Metastatic site
ПО CR (Complete Response)	Нет опухоли No tumor	Метастазы отсутствуют, нормальный уровень катехоламинов No tumor; catecholamines normal
ОХЧО VGPR (Very Good Partial Response)	Уменьшение на 90–99% Decreased by 90–99%	Метастазы отсутствуют, нормальный уровень катехоламинов, возможны остаточные изменения при скintiграфии с технецием No tumor; catecholamines normal; residual 99Tc bone changes allowed
ЧО PR (Partial Response)	Уменьшение > 50% Decreased by > 50%	Уменьшение всех доступных измерению очагов > 50%. Кости и КМ: число позитивных очагов уменьшилось > 50%; не более 1 точки КМ с опухолевыми клетками (если это представляет собой уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза) All measurable sites decreased by > 50%. Bones and bone marrow: number of positive bone sites decreased by > 50%; no more than 1 positive bone marrow site allowed
Смешанный ответ MR (Mixed Response)	Отсутствие новых опухолевых очагов; уменьшение > 50% любых доступных измерению очагов (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов < 50%; увеличение любого из существовавших очагов < 25% No new lesions; > 50% reduction of any measurable lesion (primary or metastases) with < 50% reduction in any other; < 25% increase in any existing lesion	
Стабилизация NR (No Response)	Отсутствие новых очагов; уменьшение очагов < 50%, но увеличение любого из существовавших очагов < 25% No new lesions; < 50% reduction but < 25% increase in any existing lesion	
Прогрессирование PD (Progressive Disease)	Появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25%; ранее не пораженный КМ содержит опухолевые клетки Any new lesion; increase of any measurable lesion by > 25%; previous negative marrow positive for tumor	

то ответ оценивали как ПО; при 0,1–0,5 – как ЧО; при 0,6–1,0 – как стабилизацию; появление любых новых очагов трактовали как прогрессирование заболевания [22].

Для пациентов с плохим ответом на индукционную терапию (смешанный ответ, стабилизация) дополнительно проводили два курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме N8 (TCE) [21, 23]; ответ после проведения данных курсов оценивали согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ и данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ [15, 22] (таблица 1).

Схема курса N8:

- топотекан – 1,0 мг/м², внутривенно 24-часовой инфузией; дни 1–7;
- циклофосфамид – 100 мг/м², внутривенно 1-часовой инфузией, дни 1–7;
- этопозид – 100 мг/м², внутривенно 1-часовой инфузией, дни 8–10;

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия – 2000 мл/м²; дни 1–10;
- уромитексан – 20 мг/м², 3 раза, внутривенно струйно или *per os* в 0; 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида; дни 1–7;
- антиэметики.

Критериями начала курса считали:

- количество лейкоцитов > 2 тыс./мкл; лимфоциты > 1 тыс./мкл; тромбоциты > 500 тыс./мкл;
- отсутствие очагов инфекции;
- отсутствие почечной токсичности;
- печеночная токсичность < 2-й степени.

Начало второго курса N8 планировали через 21–28 дней от начала предыдущего курса ХТ. После каждого дополнительного курса ХТ проводили оценку токсичности согласно Международным критериям оценки токсичности (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [24].

Оценку 3-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БВ) выживаемости выполняли с помощью метода Каплан–Майера. Под событием понимали прогрессию, рецидив, смерть, развитие второй злокачественной опухоли.

На момент проведения настоящего исследования все авторы публикации были сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 12 пациентов с НБ группы высокого риска с ответом на индукционную терапию, расцененным как смешанный ответ или стабилизация (таблица 2). Пациентов с прогрессией на фоне проведения или после окончания

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с нейро-бластомой группы высокого риска, имевших плохой ответ (смешанный ответ и стабилизация) на стандартную индукционную терапию

Table 2

Characteristics of NB patients with poor response (mixed response and stable disease) after standard induction chemotherapy

Признак Criteria	n = 12	%
Соотношение по полу (м:д) Male:female ratio	1:1	
Возраст на момент постановки диагноза НБ, медиана (разброс) Age at the time of NB diagnosis (months), median (range)	41 мес. (8,9–169,6 мес.)	
Локализация первичной опухоли Topography of the primary tumor		
Надпочечник/Adrenal gland	6	50
Забрюшинно внеоргано/Retroperitoneal space	3	25
Заднее средостение/Posterior mediastinum	2	16,7
Более одной локализации/More than one primary	1	8,3
Статус гена MYCN/MYCN status		
Амплификация/Amplification	4	33,3
Ген/Gain	1	8,3
Отсутствие амплификации/Normal	7	58,4
Число зон метастатического поражения (инициально) Number of metastatic sites (at diagnosis)		
1	0	0
2	3	25
3	7	58,3
4	2	16,7
> 4	0	0
Ответ после 6 курсов индукционной терапии Response after 6 courses of induction chemotherapy		
Смешанный ответ/Mixed response	10	83,3
Стабилизация/Stable disease	2	16,7
Curie score до начала терапии, медиана (разброс), n = 7 Curie Score at diagnosis, median (range), n = 7	20 баллов (7–26)	

индукционной терапии исключали из исследования. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Медиана возраста на момент первичной постановки диагноза – 41,6 мес. (от 8,9 до 169,6 мес.).

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась в области надпочечников – у 6 (50%) пациентов. Амплификацию гена MYCN выявили у 4 (33,3%) больных. У большинства пациентов – 7 (58,3%) – по результатам инициального обследования выявили три зоны метастатического распространения опухоли. В дебюте заболевания у всех пациентов было отмечено поражение костей скелета и костного мозга. На момент постановки диагноза Curie score оценивали у 7 (58,3%) из 12 пациентов; медиана баллов – 20 (от 7 до 26 баллов).

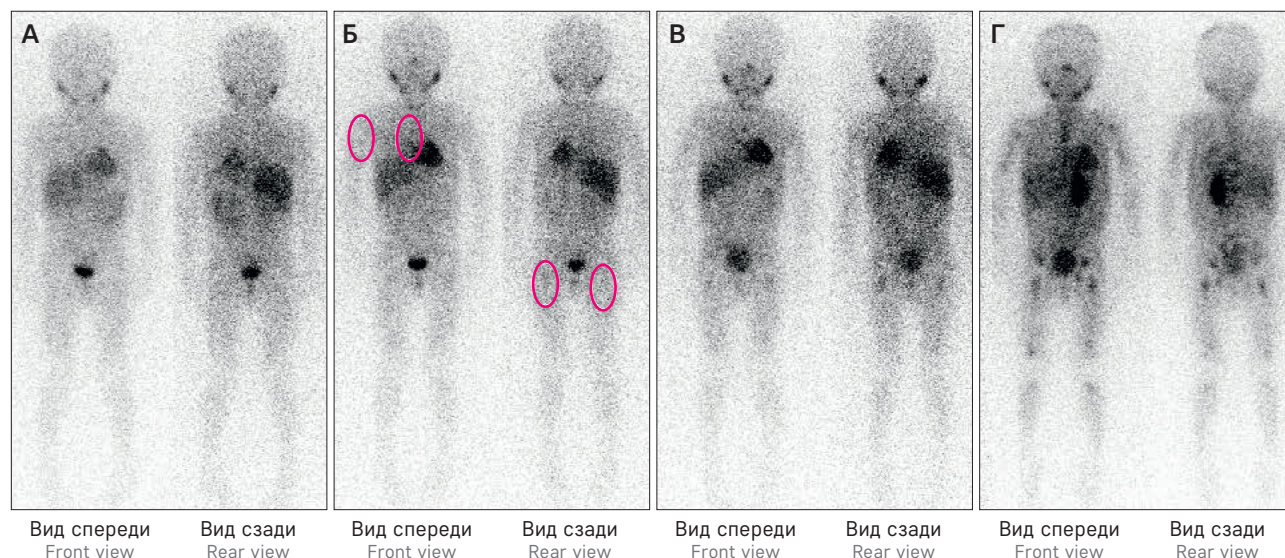
В 10 (83,3%) из 12 случаев констатирован смешанный ответ после 6 курсов индукционной терапии;

Рисунок 1

Полуколичественный метод оценки *Curie score* по анализу планарных сцинтиграмм при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у ребенка с НБ 4-й стадии: **А** – после проведения интенсификации индукции; **Б** – после 6-го блока терапии индукции (остаточные очаги патологического накопления выделены красными кругами); *Curie score* = 4 балла; **В** – после 4-го блока терапии индукции; *Curie score* = 6 баллов; **Г** – инициальное исследование; *Curie score* = 20 баллов

Figure 1

^{123}I -MIBG semi-quantitative assessment of planar images using Curie scoring in a child with stage 4 NB: **A** – after intensified induction (N8 courses); **Б** – after 6 courses of induction chemotherapy, residual foci of pathological uptake are highlighted in white circles, Curie score = 4; **В** – after 4 courses of induction chemotherapy, Curie score = 6; **Г** – at diagnosis, Curie score = 20



у 2 (16,7%) пациентов – стабилизация. Полуколичественная оценка метастатического распространения опухоли при проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ выполнена у 10 (83,3%) больных; медиана баллов – 8 (от 4 до 23 баллов). Клинический пример оценки метастатического распространения и оценки ответа на дополнительные курсы представлен на рисунке 1. Суммарно 12 (100%) пациентам проведено 24 курса N8; 9 курсов были выполнены с редукцией доз

химиопрепаратов (этопозид), в том числе 7 курсов – из-за выраженной миелотоксичности; 2 курса – из-за почечной токсичности, развившейся после проведения индукционной терапии. Основной профиль 3–4-й степени токсичности курсов N8 – гематологическая – был констатирован у всех пациентов. На фоне индуцированной аплазии кроветворения отмечали развитие инфекционных эпизодов, требовавшее назначения системной антибактериальной терапии, однако ни в одном случае не было смертельных исходов из-за токсичности проведенной ХТ (таблица 3).

После завершения двух дополнительных курсов по схеме N8 провели дополнительную оценку ответа на терапию: в 1 (8,3%) случае констатирован ПО; в 1 (8,3%) – ОХЧО; в 3 (25%) – ЧО; в 4 (33,4%) – СО; в 2 (16,7%) случаях – стабилизация и у 1 (8,3%) больного – прогрессирование. Таким образом, улучшение ответа было достигнуто только у 5 (41,6%) из 12 пациентов. Медиана баллов по *Curie score* после двух курсов N8 ($n = 9$) – 6 (от 0 до 23 баллов).

В дальнейшем 11 (91,7%) пациентам выполнили ауто-ТГСК: 2 – режим кондиционирования по схеме СЕМ (циклофосфамид, этопозид, мелфалан); 9 – по схеме Трео/Mel (треосульфат и мелфалан). Один пациент с прогрессией заболевания был переведен на третью линию терапии. Медиана наблюдения за пациентами – 23,08 мес. (от 8,3 до 50,4 мес.); 3-летняя БСВ – 16,7% (95% ДИ 0,0–37,8); 3-летняя ОВ – 50,0% (95% ДИ 21,7–78,3) (рисунок 2).

Таблица 3

Токсичность 3–4-й степени курсов N8

Table 3

Grade 3–4 toxicity of N8 courses

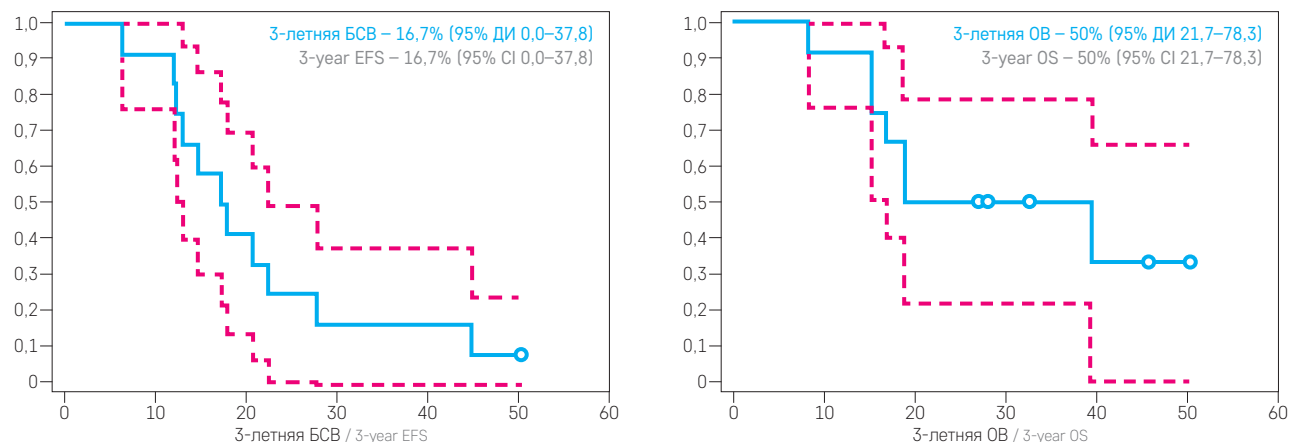
Признак Criteria	После 1-го курса N8 After 1st N8 course	После 2-го курса N8 After 2nd N8 course
Гематологическая токсичность Hematologic toxicity		
Анемия Anemia	12 (100%)	10 (83,3%)
Лейкопения Leukopenia	12 (100%)	12 (100%)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12 (100%)	11 (91,7%)
Негематологическая токсичность Non-hematologic toxicity		
Рвота Vomiting	0 (0,0%)	0 (0%)
Мукозит Mucositis	0 (0,0%)	0 (0%)
Диарея Diarrhea	3 (25,0%)	0 (0%)

Рисунок 2

3-летняя бессобытийная и общая выживаемость у пациентов с нейробластомой группы высокого риска со смешанным ответом и стабилизацией после этапа завершения индукционной терапии и проведения дополнительно двух курсов по схеме N8

Figure 2

3-year EFS and OS of high-risk neuroblastoma patients with mixed response and stable disease after induction chemotherapy and two additional courses of N8

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Нейробластома – опухоль с дивергентным характером поведения, варьирующим от спонтанной регрессии до бурной прогрессии, несмотря на интенсивную ХТ [25]. В основе этих процессов лежат биологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли. Знание особенностей поведения НБ легло в основу стратификации на группы риска и выработки алгоритма ведения для каждой подгруппы [25, 26]. Пациенты с метастатической НБ или с локализованными формами заболевания при наличии амплификации гена *MYCN* относятся к группе высокого риска и требуют проведения интенсивной многокомпонентной терапии (ХТ, лучевая терапия, хирургическое лечение, ауто-ТГСК и др.). Терапевтический план включает три основные фазы: индукционная терапия, этап консолидации и постконсолидирующая терапия. Основная задача начального (индукционного) этапа – уменьшение опухолевой нагрузки: санация метастатических очагов и нивелирование или значительное уменьшение размеров первичной опухоли. На данном этапе проводят чередующиеся курсы ХТ.

В начале 1990-х годов группа ученых из американского госпиталя *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) под руководством *N.K. Cheung* опубликовала работу, в которой было показано, что ХТ с включением пяти наиболее часто используемых препаратов – цисплатина, доксорубина, циклофосфамида, винкристина и тенипозид, применяемых в течение 21 недели, приводит к достижению хорошего ответа у пациентов с метастатической НБ. Таким образом, был сделан вывод о том, что дозоинтенсивные режимы ХТ, проводимые в течение относительно короткого времени, могут улучшить

ответ у пациентов с метастатической формой НБ [27]. Оставался открытым вопрос о количестве курсов и длительности индукционной терапии. В 2004 году исследователи из того же госпиталя опубликовали работу, целью которой был ответ на вопрос: останется ли таким же хорошим ответ у пациентов с метастатической НБ при попытке снижения токсичности и количества индукционных курсов ХТ. В этом исследовании продемонстрировано, что пяти альтернирующих циклов индукционной терапии (циклофосфамид/доксорубин/винкристин и цисплатин/этопозид) совместно с хирургическим вмешательством было достаточно для достижения ПО и ОХЧО у 80% пациентов с НБ группы высокого риска [28].

Другим важным вопросом оставался временной интервал между курсами ХТ. Оказывают ли положительное влияние на долгосрочную выживаемость курсы ХТ, проводимые через более короткие интервалы время (10 дней) по сравнению со стандартным 21-дневным интервалом? Влияние временного интервала между курсами индукционной терапии на долгосрочный прогноз оценивали в своей работе европейские исследователи [29]. *A.D. Pearson* и соавт. сравнивали два режима индукции COJEC с коротким 10-дневным интервалом между курсами и стандартным режимом индукции, включающим чередующиеся через 21-дневный интервал курсы OPEC и OJEC. Несмотря на то что статистически значимых различий в показателях ОБ и БСВ получено не было, 3-летняя БСВ свидетельствовала в пользу более короткого и дозоинтенсивного режима индукции COJEC (при выполнении короткого режима индукции БСВ – 31%; при стандартном режиме – 24%; $p = 0,3$). Данные преимущества сохранялись при оценке 5- и 10-летней БСВ. После короткого режима индукции пациенты быстрее переходили к этапу консолидации

(миелоаблативная высокодозная ХТ) для закрепления достигнутого хорошего ответа на предшествующее лечение [29].

В современной международной практике отдельные научные группы используют разные схемы индукционной ХТ НБ группы высокого риска. На территории РФ наиболее распространен модифицированный протокол Немецкого общества детских гематологов/онкологов (GPOH) NB-2004. В рамках данного протокола используют 6 курсов ХТ (курсы N5/N6) с интервалом в 21 день [21]. Отличительная особенность протокола европейской группы по лечению нейробластомы (SIOPEN) – относительно короткий по времени выполнения и интенсивный режим индукционной терапии (*Rapid COJEC*) с включением основных химиопрепаратов, использующихся для лечения НБ (винкристин, карбоплатин, этопозид, циклофосфамид): курсы ПХТ проводят через короткие, 10-дневные интервалы с исключением из терапии первой линии антрациклинов (доксорубин) [30]. Данный режим основан на результатах процитированного выше исследования *A.D. Pearson* и соавт. [29]. Важно отметить, что к основному набору химиопрепаратов для лечения НБ группы высокого риска Детская онкологическая группа (COG) добавила в режим индукции ингибитор топоизомеразы I типа топотекан [31].

Таким образом, используемые цитостатические препараты и схемы введения в режимах индукционной терапии при НБ группы высокого риска у различных научных групп схожи, но не идентичны. Доклад *J. Park*, представленный в 2018 году на конгрессе Международного общества детских онкологов (SIOP), прошедшем в Киото (Япония), показал, что современные схемы индукционной ХТ позволяют добиться ПО, ОХЧО и ЧО у 76–87% пациентов, и в целом результаты терапии различных научных групп сопоставимы [11, 32–34]. Однако сравнительные результаты исследований различных индукционных циклов с оценкой их преимуществ и профиля токсичности не опубликованы.

Интересное сообщение представила *R. Ladenstein* на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 2018 году: в нем описаны результаты сравнения двух режимов индукционной ХТ – короткого (*Rapid COJEC*) Европейской группы SIOPEN и индукционного режима COG – N5-MSKCC. Предварительные данные не показали различий в 2-летней БСВ (53 и 51% соответственно). При этом отмечен более благоприятный профиль токсичности при использовании режима *Rapid COJEC*, что позволило рассматривать данную комбинацию цитостатиков в качестве «золотого стандарта» индукционной терапии в исследованиях SIOPEN [35]. Дизайн следующего рандомизированного исследования группы SIOPEN будет включать сравнительный анализ эффективности и

безопасности двух режим индукции – *Rapid COJEC* и N5/N6. Результаты предстоящего исследования позволят ответить на вопрос о роли двух принципиально различных режимов – пролонгированной индукционной ХТ Немецкой группы по изучению НБ и короткого дозоинтенсивного режима *Rapid COJEC*.

На сегодняшний день группа высокого риска не рассматривается как гомогенная с точки зрения отдаленных результатов лечения. Предпринимаются попытки выявления прогностических факторов, которые позволили бы выделить подгруппы больных с менее благоприятным прогнозом заболевания, требующие раннего внедрения альтернативных схем лечения. Выделяют несколько прогностических факторов: возраст пациента, стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN* [4, 5, 11, 13]. Кроме того, прогностически значим ответ после проведения индукционной терапии [9–13]. *J. Cai* и соавт. показали, что статистически значимо худший прогноз имела группа пациентов после индукционной терапии с ответом хуже, чем ОХЧО. Для пациентов с ОХЧО и ответом хуже, чем ОХЧО, 5-летняя БСВ составила 28,6 и 7,4% соответственно ($p = 0,004$) [13]. Эти данные подтверждены различными научными группами, в том числе GPOH [11].

Результаты терапии пациентов группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по модифицированному протоколу немецкой группы NB 2004, опубликованные в диссертационной работе *Д.Ю. Качанова*, показали, что ПО, ОХЧО и ЧО удалось достичь у 82,9% пациентов. Ответ на терапию при изучении данной когорты больных имел прогностическое значение [36].

Однако, несмотря на использование современных подходов к индукционной терапии, около 15–25% пациентов имеют неудовлетворительные результаты лечения в виде отсутствия или недостаточной санации метастатических очагов, что трактуется как рефрактерное течение заболевания и в ряде протоколов рассматривается как противопоказание к переходу к следующему этапу терапии (консолидации).

Параллельно с обсуждением роли ответа на индукционную терапию в долгосрочной выживаемости при НБ идет обсуждение схем терапии, которые потенциально могут быть использованы при плохом ответе перед этапом консолидации. Одним из таких подходов может быть использование схем терапии, основанных на комбинации различных ранее не применявшихся химиопрепаратов, в частности топотекана [37, 38].

Топотекан, аналог камптотецина, является ингибитором топоизомеразы I. В доклинических испытаниях он показал свою противоопухолевую активность при различных ЗНО. С 1992 года проводятся исследования I фазы применения топотекана

при рефрактерных и рецидивирующих формах ЗНО у детей и взрослых, в том числе при НБ. Данные исследования показали противоопухолевый эффект, без-опасно переносимые дозы и удовлетворительный профиль токсичности топотекана [39].

Исследование II фазы применения 5-дневной инфузии топотекана в течение двух последовательных недель под контролем концентрации препарата в сыворотке крови продемонстрировало эффективность у 30 пациентов с НБ группы высокого риска (один пациент достиг ПО; 17 – ЧО), уменьшение размеров первичной опухоли и преимущественно гематологическую токсичность [40], что доказало активность топотекана при НБ и определило потенциальную возможность включения этого препарата в схемы терапии.

В основу своей работы мы положили исследование SIOPEX европейской группы по лечению НБ, посвященное изучению роли дополнительных курсов терапии с включением топотекана у пациентов с плохим ответом на стандартные индукционные курсы, который не позволял больным данной группы перейти к этапу высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. В данной работе топотекан вводили в дозе 1,5 мг/м²/сут, в течение 5 дней, в комбинации с доксорубицином и винкристином (схема TVD). Описанный подход помог улучшить ответ у части пациентов (6,4% больных достигли ПО), что позволило им перейти к этапу высокодозной ХТ. Однако влияние описанного подхода на долгосрочную выживаемость требует дальнейшего изучения [14].

В своей работе мы решили использовать схемы терапии, основанные на длительной инфузии топотекана в сочетании с циклофосфамидом и этопозидом (курсы N8), учитывая, что в рамках индукционной терапии протокола NB-2004 пациенты получали курсы с доксорубицином, в отличие от индукции SIOPEX – *Rapid COJEC* [21]. Эффективность и безопасность курсов N8 была подтверждена в исследованиях немецких авторов. Так, *T. Simon* в исследовании II фазы показал, что указанная комбинация химиопрепаратов приводила к достижению ПО и ЧО у 61% (19 из 31) пациентов с рецидивами НБ и у 72% (8 из 11) ранее не леченных больных [23]. Основным видом токсичности была гематологическая токсичность в виде лейкопении 3–4-й степени (97% курсов), тромбоцитопении (92%), нейтропенической лихорадки (52%) и мукозита (10%). Важным наблюдением было отсутствие значимой органной токсичности, что представляется особенно важным при назначении данной терапии предлеченным пациентам.

Проведенная нами работа показала, что применение указанных курсов ХТ выполнимо. Ни в одном случае не было отмечено летального исхода, обусловленного токсичностью терапии. Основной профиль токсичности

3–4-й степени – гематологическая токсичность – требовал проведения антибактериальной терапии в случае развития фебрильной нейтропении, заместительной терапии препаратами крови и рутинного использования Г-КСФ. Улучшение ответа было достигнуто чуть менее чем у половины больных (41% случаев), что позволило в дальнейшем провести этап консолидации – высокодозную ХТ и ауто-ТГСК. Только у одного больного отмечено прогрессирование заболевания после дополнительных двух курсов N8.

Несмотря на улучшение ответа у части пациентов после интенсификации индукционной терапии и даже достижения ПО/ОХЧО у 2 больных, у большинства пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий в виде прогрессирования основного заболевания. Отражением этого явились низкие показатели 3-летней БСВ – 16,7%. Подчеркнем, что 3-летняя ОВ в анализируемой нами когорте пациентов равна 50%, однако пациенты, продолжающие наблюдаться на момент написания этой статьи, получали противорецидивную ХТ, при этом отдаленный прогноз у них расценивался как неблагоприятный.

ВЫВОДЫ

Наши данные показали, что проведение дополнительных курсов ХТ с включением ингибиторов топоизомеразы I (топотекана) у пациентов с плохим ответом на индукционную терапию потенциально выполнимо и в ряде случаев может привести к улучшению ответа (уменьшению количества и даже санации метастатических очагов), но не приводит к улучшению долгосрочной выживаемости. Требуется разработка и внедрение критериев выделения неблагоприятной подгруппы пациентов («ультравысокого» риска) еще на этапе постановки диагноза и проведение у них альтернативных, более эффективных схем терапии, возможно, на основе комбинации с другими методами лечения (¹³¹И-МИБГ-терапия, анти-GD2-иммунотерапия в индукции).

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: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Teleshova M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Shevtsov D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

Sergeeva T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Suleymanova A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Likar Y.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Kailash ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

1. Goodman M.T., Gurney J.G., Smith M.A., Olsham A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 65–72.
2. Tolbert V.P., Matthay K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 195–209.
3. Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma *Lancet* 2007; 369: 2106–20.
4. Wilson L.M., Draper G.J. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3 (5926): 301–7.
5. Cotterill S.J., Pearson A.D., Pritchard J., Foot A.B., Roald B., Kohler J.A., Imeson J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982–1992. *Eur J Cancer* 2000; 36 (7): 901–8.
6. Morgenstern D., London W.B., Stephens D., Volchenboum S., Simon T., Nakagawara A., et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur J Cancer* 2016; 65: 1–10.
7. Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: a report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 27: e27363.
8. Viprey V.F., Gregory W.M., Corrias M.V., Tchirkov A., Swerts K., Vicha A., et al. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1074–83.
9. Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Nucl Med* 2013; 54: 541–8.
10. Schmidt M., Simon T., Hero B., Schicha H., Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma > 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer* 2008; 44 (11): 1552–8.
11. 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): 577–9.
12. Ladenstein R., Philip T., Lasset C., Hartmann O., Garaventa A., Pinkerton R., et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 953–65.
13. Cai J., Pan C., Tang Y., Chen J., Zhou M., Li B., et al. Multivariate analysis of risk factors for patients with stage 4 neuroblastoma who were older than 18 months at diagnosis: a report from a single institute in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143 (7): 1327–33.
14. Amoroso L., Erminio G., Makin G., Pearson A.D.J., Brock P., Valteau-Couanet D., et al. Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC: A SIOPEN Study. *Cancer Res Treat* 2018; 50 (1): 148–55.
15. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry 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.
16. Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. «Вопрос – ответ: мнение эксперта». Какие особые правила подготовки пациентов к сцинтиграфии с метайод-бензилгуанидином существуют на сегодня? Что важно помнить? Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; №1; 25–6.
17. https://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_mibg.pdf. Access 01.10.2019
18. Кайлаш, Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Ликарь Ю.Н. Показания для сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc-фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ¹²³I-метайод-бензилгуанидином у пациентов с нейробластомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 27–34.
19. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V., et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; 102 (9): 1319–26.
20. Shimada H., Umehara S., Monobe Y., Hachitanda Y., Nakagawa A., Goto S., et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451–61.
21. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F (principal investigator) http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
22. Yanik G.A., Villablanca J.G., Maris J.M., Weiss B., Groshen S., Marachelian A., et al. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (4): 673–81.
23. Simon T., Längler A., Harnischmacher U., Frühwald M.C., Jorch N., Claviez A., et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133 (9): 653–61.
24. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/

- CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Access 01.10.2019.
25. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (1): 65–86.
 26. Shusterman S., George R.E. Neuroblastoma. In Book: *Oncology of Infancy and Childhood*. Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. (eds). Saunders, 2009. P. 509–40.
 27. Cheung N.K., 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.
 28. Kushner B.H., Kramer K., LaQuaglia M.P., Modak S., Yataghene K., Cheung N.K. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (24): 4888–92.
 29. Pearson A.D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Ellershaw C., Machin D. European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 247–56.
 30. Ladenstein R., Valteau-Couanet D., Brock P., Yaniv I., Castel V., Laureys G., et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (21): 3516–24.
 31. Park J.R., Scott J.R., Stewart C.F., London W.B., Naranjo A., Santana V.M., et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4351–7.
 32. 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.
 33. Zage P., Kletzel M., Murray K., Marcus R., Castleberry R., Zhang Y., et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 747–53.
 34. Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Machin D., et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1135–40.
 35. Garaventa A., Poetschger U., Valteau-Couanet D., Castel V., Elliott M., Ash S., et al. The Randomised Induction for High-Risk Neuroblastoma Comparing COJEC and the N5-MSKCC Regimen: Early Results from the HR-NBL1.5/SIOPEN Trial; Proceedings of the Advances in Neuroblastoma Research Association (ANARA); San Francisco, CA, USA. 9–12 May 2018.
 36. Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптивной терапии нейробластомы у детей/Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии. – М., 2017.
 37. Garaventa A., Luksch R., Biasotti S., Severi G., Pizzitola M.R., Viscardi E., et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* 2003; 98 (11): 2488–94.
 38. Amoroso L., Haupt R., Garaventa A., Ponzone M. Investigational drugs in phase II clinical trials for the treatment of neuroblastoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26 (11): 1281–93.
 39. Rowinsky E.K., Verweij J. Review of phase I clinical studies with topotecan. *Semin Oncol* 1997; 24 (6 Suppl 20): S20–3–S20–10.
 40. Santana V.M., Furman W.L., Billups C.A., Hoffer F., Davidoff A.M., Houghton P.J., Stewart C.F. Improved response in high-risk neuroblastoma with protracted topotecan administration using a pharmacokinetically guided dosing approach. *J Clin Oncol* 2005; 23 (18): 4039–47.